



In collaborazione con:



Ministero della Salute

Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

22 Novembre 2016

INTRODUZIONE

Premesse

Le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* hanno lo scopo di fornire le indicazioni al governo clinico della patologia con l'obiettivo di giungere all'uso ottimale della terapia antiretrovirale. La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti, ha visto protagonisti, con entusiasmo e grande spirito di collaborazione numerosi medici specialisti della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), esperti di altre discipline e delle associazioni dei pazienti e/o delle comunità colpite dall'infezione. Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere un testo autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni, premessa fondamentale per prevedere una corretta applicazione.

Obiettivi e definizione del target

L'obiettivo principale dell'opera è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi e agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente sieropositivo in trattamento, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici degli organismi di salute pubblica e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Modalità di definizione degli argomenti chiave e dei principali quesiti clinici

Gli argomenti sono stati evinti dall'analisi della letteratura scientifica, dal confronto con altri documenti di Linee Guida in linea con quanto già fatto in altre nazioni e dalla esperienza clinica (si veda il successivo piano dell'opera). I bisogni clinici e i quesiti sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita di criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

Metodo di raccolta delle evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni

Le raccomandazioni espresse nell'opera (vedi in seguito) sono state basate sulla evidenza di osservazioni prodotte nell'ambito di studi clinici randomizzati e di studi osservazionali, pubblicati su riviste *peer-reviewed*, o comunicate a Congressi Internazionali negli ultimi anni. Gli studi controllati sono stati valutati in modo critico, in particolare analizzando il disegno, la potenza, la rappresentatività in termini di popolazione, gli obiettivi primari e secondari, la durata, i criteri di superiorità, non-inferiorità ed equivalenza, la metodologia e l'analisi statistica dei dati. Sono state anche considerate informazioni redatte in sede di *safety report* da parte di Autorità regolatorie (FDA – *Food and Drug Administration*, EMA – *European Medicine Agency*, AIFA – *Agenzia Italiana del Farmaco*).

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni, salvo diversa indicazione in alcune parti dell'opera, sono state accompagnate dalla specifica del livello di forza della raccomandazione e del livello di qualità della evidenza a supporto delle stesse, basato su un *grading* espresso dalle lettere A, B, e C (forza della raccomandazione, rispettivamente "Fortemente raccomandato", "Moderatamente raccomandato", "Opzionale") e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze, rispettivamente "I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati", "I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte", "Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti").

Metodologia del processo di consenso

I gruppi di lavoro hanno stabilito una pianificazione del lavoro ed elaborato un testo attraverso la verifica progressiva dei contenuti per via telematica, con i quali è stato redatto il lavoro e raggiunta la condivisione in seduta plenaria, sia sui contenuti che sul grado di raccomandazione. Si è ritenuto di esprimere nel testo i casi in cui tale consenso non era unanime.

Piano di aggiornamento dell'opera

L'opera sarà soggetta a aggiornamento periodico (indicativamente annuale), o da definirsi in via straordinaria per la presenza di novità rilevanti (nuove registrazioni o indicazioni, dati innovativi su efficacia e sicurezza di impatto rilevante sulla pratica clinica).

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

Tutti i componenti dell'EP hanno sottoscritto una dichiarazione di conflitto di interessi che mettesse in evidenza ogni potenziale associazione (interessi finanziari, recepimento di *grant* di ricerca, partecipazione ad *advisory board*, incarichi di docenza ad eventi formativi sponsorizzati) con aziende coinvolte nella produzione di farmaci antiretrovirali o di materiali e strumenti diagnostici per il monitoraggio della terapia e della malattia, attuale o negli ultimi cinque anni. Sono stati applicati criteri di *disclosure* riconosciuti e comunemente impiegati a livello internazionale. Una lista delle dichiarazioni di conflitto di interesse per ciascun membro dell'EP è riportata in un apposito appendice. Nessun membro dell'EP - per ruoli, funzioni e attività svolta - ha percepito compenso.

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

E' opportuno ricordare l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse dei farmaci seguendo le indicazioni riportate sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco al seguente link:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*

Coordinatori

Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Lazzarin Adriano, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Comitato Esecutivo

d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Di Perri Giovanni, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Puoti Massimo, *Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*

Coordinamento Editoriale

Di Biagio Antonio, *Azienda Ospedaliera San Martino, Genova*
Marcotullio Simone, *Nadir Onlus, Roma*

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Bini Teresa, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
Bonfanti Paolo, *Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Lecco*
Bonora Stefano, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Borderi Marco, *Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Breveglieri Michele, *Arcigay, Verona*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*

Calza Leonardo, *Università di Bologna, Bologna*
 Capobianchi Maria Rosaria, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Cagarelli Roberto, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
 Calcagno Andrea, *Università degli Studi di Torino, Torino*
 Castagna Antonella, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Castelli Francesco, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Cattelan Anna Maria, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*
 Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Cinque Paola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Corbelli Giulio Maria, *Plus Onlus, Bologna*
 d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 d'Ettore Gabriella, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 De Carli Gabriella, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 De Luca Andrea, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Di Biagio Antonio, *Azienda Ospedaliera San Martino, Genova*
 Di Perri Giovanni, *Università degli Studi di Torino, Torino*
 Di Pietro Massimo, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 El Hamad Issa, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Errico Margherita, *NPS Italia Onlus, Napoli*
 Gaeta Giovanni Battista, *Università di Napoli, Napoli*
 Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Gargiulo Miriam, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Gervasoni Cristina, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Giacomè Vania, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Giannini Adriana, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
 Gianotti Nicola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Giaquinto Carlo, *Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*
 Girardi Enrico, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Gori Andrea, *Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza*
 Grossi Paolo, *Università degli Studi dell'Insubria, Varese*
 Guaraldi Giovanni, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Lichtner Miriam, *Sapienza Università di Roma Polo Pontino, Roma*
 Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Lo Caputo Sergio, *Policlinico di Bari, Bari*
 Maggi Paolo, *Policlinico di Bari, Bari*
 Maggiolo Franco, *Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
 Marchetti Giulia, *Università degli studi di Milano, Milano*
 Marcotullio Simone, *Nadir Onlus, Roma*
 Maserati Renato, *Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*
 Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 Menichetti Francesco, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*
 Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Nozza Silvia, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
 Parruti Giustino, *Azienda Sanitaria Locale di Pescara, Pescara*
 Pascucci Maria Grazia, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
 Parrella Roberto, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
 Prestileo Tullio, *Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo*
 Puoti Massimo, *Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*
 Puro Vincenzo, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Rancilio Laura, *Caritas Italiana, Milano*
 Ravizza Marina, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
 Rezza Gianni, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento di Malattie Infettive P.I., Roma*
 Rizzardini Giuliano, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Rusconi Stefano, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Santoro Maria, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
 Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
 Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
 Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
 Tamburrini Enrica, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Tambussi Giuseppe, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Tavio Marcello, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona*
 Torti Carlo, *Università Magna Graecia, Catanzaro*
 Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*

Viscoli Claudio, *Università di Genova, Genova*
Visintini Raffaele, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Vullo Vincenzo, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Zaccarelli Mauro, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Zuccotti Gian Vincenzo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Ringraziamenti

Rastrelli Elena, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Sticchi Laura, *Università degli Studi di Genova, Genova*

Past Members

Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Ensoli Barbara, *Istituto Superiore di Sanità - CNAIDS, Roma*
Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, Bologna*
Florida Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Guerra Ranieri, *Ministero della Salute, Roma*
Ippolito Giuseppe, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Ivanovic Jelena, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Malena Marina, *Centro per le Malattie Diffusive, Verona*
Moroni Mauro, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Nicastri Emanuele, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Oleari Fabrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Ricciardi Walter, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*
Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Spina Michele, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
Starace Fabrizio, *Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena*
Sterrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliera - Universitaria Careggi, Firenze*
Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Tozzi Valerio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Trotta Maria Paola, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*

PIANO DELL'OPERA

Sezione 1 - Adulti e Adolescenti

7 Continuità di Cura

9 Modelli di Gestione Assistenziale

11 Valutazione e Preparazione del paziente

13 Diagnostica Virologica

21 Diagnostica Immunologica

23 Perché e Quando iniziare

25 Come Iniziare

35 Ottimizzazione

43 Fallimento Terapeutico

48 Interruzione Terapeutica Strutturata
49 Aderenza
52 Qualità della Vita
55 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 2 - Patologie Associate all'Infezione da HIV/AIDS

58 Concetti di carattere generale
61 Malattia Cardiovascolare
64 Lipodistrofia
65 Malattia Epatica
66 Malattia dell'Osso
69 Malattia Renale
71 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
73 Salute Sessuale e Riproduttiva
75 Disturbi Neurocognitivi e/o Psichiatrici
79 Tumori
83 Infezione da Virus Epatitici
90 Tubercolosi
93 Infezioni Opportunistiche

Sezione 3 - Popolazioni cui Porre Attenzione

99 Invecchiamento e Fragilità: il paziente anziano
101 Bambino e Adolescente
106 Donna
109 Immigrato

Sezione 4 - Condizioni Particolari

111 Detenzione
115 Gravidanza
120 Abuso di Sostanze

Sezione 5 - Situazioni Specifiche

123 Profilassi Post Esposizione
128 Profilassi Pre Esposizione
130 Trapianti
133 Vaccinazioni

140 Costi della terapia antiretrovirale di combinazione e farmaci equivalenti

146 Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Alcune abbreviazioni utilizzate nel testo: AZT/ZDV: zidovudina, d4T: stavudina, ddI: didanosina, 3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, TAF: tenofovir alafenamide, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETV: etravirina, RPV: rilpivirina, IDV: indinavir, SQV: saquinavir, LPV: lopinavir, FPV: fosamprenavir, ATV: atazanavir, DRV: darunavir, TPV: tipranavir, ENF: enfuvirtide, ELV: elvitegravir, RAL: raltegravir, DTG: dolutegravir, MVC: maraviroc, NRTI: Inibitori nucleosidi(tidici) della trascrittasi inversa, NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, IP: Inibitori della proteasi, INI: inibitori dell'integrasi, "r": con booster di ritonavir, COBI: cobicistat, booster.

Evidenziati in giallo i cambiamenti rispetto all'edizione precedente.

SEZIONE 1

Adulti e Adolescenti

CONTINUITÀ DI CURA

La continuità di cura (*continuum of care*) descrive un percorso costituito dalla *diagnosi*, la presa in carico nel progetto di cura (*linkage to care*), l'inizio della terapia e l'aderenza ai farmaci (*engagement in care*), il mantenimento in cura (*retention to care*). E' un concetto peculiare dell'infezione da HIV, estendibile ad altre condizioni infettive e non, come ad esempio l'infezione da virus dell'epatite B e C, che richiedono l'erogazione di assistenza per un periodo lungo, talvolta indefinito, subito dopo aver posto la diagnosi e indipendentemente dall'aver avuto accesso al trattamento.

Il monitoraggio della *continuità di cura*: 1) è un fattore essenziale per raggiungere e/o mantenere il successo terapeutico al fine di garantire il benessere della persona; 2) può essere considerato un'importante misura di qualità dell'assistenza erogata; 3) laddove applicabile, risulta essere un fattore cruciale per la riduzione della diffusione di malattie trasmissibili (es.: HIV, HBV, HCV). Si comprende, quindi, come l'intervento (pro)attivo sulle fasi della *continuità di cura* è la vera sfida per questa patologia, al fine di garantire non solo un percorso di salute "virtuoso" per il singolo, ma anche una risposta complessiva di intervento di sanità pubblica.

E' cruciale il coinvolgimento attivo del personale sanitario che ruota attorno al paziente al fine di renderlo protagonista del "progetto di cura" stesso. La capacità di empatia degli operatori sanitari, così come la personalizzazione degli interventi, il ricorso a tecnologie informatiche dedicate (es.: siti web, app per smartphone) ed il coinvolgimento delle associazioni di pazienti sono elementi favorevoli alla riuscita del percorso. Una quota non irrilevante di pazienti si trova in condizioni di disagio e di marginalità: l'intervento di supporto sociale e l'analisi dei bisogni favoriscono il mantenimento della continuità di cura.

Sono necessari interventi proattivi di controllo da parte del personale sanitario per verificare il livello di mantenimento in cura dei pazienti, con check appositi sui database disponibili nel centro clinico (ad es.: sul mancato appuntamento a prelievi/esami, alle visite mediche, al ritiro dei farmaci). Si vedano le azioni suggerite in Tabella 2.

Nelle Tabelle a seguire sono illustrati alcuni possibili interventi a sostegno di principi miranti a sostenere attivamente la *continuità di cura*, comportando conseguentemente sia una rilevazione sia un intervento nel percorso.

Tabella 1 – Importanza della continuità di cura e metodi di rilevazione/intervento.

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La verifica attiva e proattiva di tutte le fasi della <i>continuità di cura</i> si associa a risultati terapeutici migliori (miglior sopravvivenza a lungo termine), in particolare nei soggetti con livelli di T CD4+ più bassi (<200 cellule/ μ L).	<ul style="list-style-type: none">• Illustrare i vantaggi associati alla diagnosi precoce e alla stadiazione;• Illustrare i vantaggi associati all'adesione al percorso diagnostico-terapeutico;• Monitorare sistematicamente il mantenimento in cura di tutti gli individui in follow-up. Ad ogni visita: <ul style="list-style-type: none">• Definire con il paziente il percorso diagnostico-terapeutico;• Verificare la comprensione delle indicazioni prescritte e delle informazioni fornite. In caso di mancato rispetto degli appuntamenti: <ul style="list-style-type: none">• Verificare le cause;• Elaborare con il paziente le strategie di rimozione degli ostacoli;• Avvalersi della collaborazione di altre figure professionali;• Avvalersi dell'utilizzo di materiale informativo, qualora esistente.	[AII]	[1,2,3]
Nelle fasi della <i>continuità di cura</i> mettere a disposizione vari servizi necessari a soddisfare le specifiche esigenze del paziente.	<ul style="list-style-type: none">• Coinvolgimento di tutte le figure sanitarie, con la specifica competenza ed esperienza professionale;• Coinvolgimento delle associazioni di pazienti;• Approccio empatico nella relazione con il paziente;• Personalizzazione gli interventi sulla base delle specifiche esigenze del singolo paziente;• Favorire in ogni modo la motivazione e il coinvolgimento del paziente, rendendolo protagonista del proprio percorso terapeutico.	[BII]	[2,4] [12]
I momenti più a rischio per l'abbandono del progetto di cura sono:	<ul style="list-style-type: none">• Rinforzare le ragioni dello screening e il costo/beneficio per la persona;• Ottimizzare il <i>counselling</i> alla diagnosi;• Preparare adeguatamente il paziente per l'inizio della terapia;	[BII]	[5]

<ul style="list-style-type: none"> • Dopo una diagnosi precoce (screening) e prima della prima visita clinica; • Prima dell'inizio della terapia, in particolar modo se il paziente è asintomatico; • I mesi successivi all'inizio della terapia, in particolare in assenza di sintomi e patologie acute, e anche in pazienti in successo terapeutico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Illustrare i benefici per la salute derivanti da una corretta assunzione del trattamento; • Illustrare i benefici nel limitare il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV per via sessuale; • Individuare insieme al paziente la più opportuna modalità di somministrazione; • Rassicurare sulla possibilità di gestire adeguatamente eventuali effetti collaterali; • Elaborare un programma diagnostico-terapeutico più assiduo (ma sempre personalizzato) durante i primi mesi di osservazione e dopo l'inizio della terapia; • Avvalersi di un supporto psicologico; • Laddove disponibili, inserire elementi di motivazione per il paziente, specie nelle fasi di <i>follow-up</i>. 		
Alcune popolazioni di pazienti presentano maggiori fattori di rischio per la perdita al follow-up.	<ul style="list-style-type: none"> • Porre maggiore attenzione nelle popolazioni fragili, talvolta peculiari per condizione. In particolare (ma non esaustivamente) si segnalano le seguenti condizioni o situazioni: genere femminile, giovane età, gravidanza e periodo <i>post-partum</i>, uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, patologie di abuso, violenza domestica, malattie psichiatriche, detenzione (attuale e/o pregressa), persone senza fissa dimora e/o emarginate, condizioni stigmatizzanti (es.: MSM, transgender, stranieri, ecc.); • Avvalersi di operatori sanitari di altre specializzazioni e/o di associazioni operanti sul territorio; • Avvalersi di una rete di supporto sociale. 	[CIII]	[6,7] [10]
L'indicatore di percorso della <i>continuità di cura</i> non è al momento standardizzato e deve essere adattato allo specifico contesto clinico.	<ul style="list-style-type: none"> • Registrazione dei successi e fallimenti nelle azioni di screening e diagnosi; • Registrazione e verifica della regolarità delle visite, dell'esecuzione degli esami di laboratorio, del rispetto degli appuntamenti e del ritiro dei farmaci; • Registrazione delle azioni della (ri)presa in carico (vedi di seguito). 	[AII]	[2]

Tabella 2 – Interventi per favorire il mantenimento in cura e il ripristino della presa in cura (re-linkage).

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Un miglior rapporto medico-paziente può svolgere un ruolo decisivo.	<ul style="list-style-type: none"> • Formare il personale medico sulla rilevanza della <i>continuità di cura</i>, sulle strategie di monitoraggio e sulle azioni volte a favorirlo; • Dare opportunità al paziente di discutere con lo staff curante delle problematiche emerse e di valutare un eventuale cambio del medico curante. 	[B]	[2]
Il personale infermieristico può svolgere un ruolo fondamentale.	<ul style="list-style-type: none"> • Formare il personale infermieristico e altre figure professionali coinvolte nell'attività quotidiana dei centri di cura sull'importanza del percorso di salute; • Supportare il paziente nella realizzazione delle varie tappe e fasi del percorso diagnostico-terapeutico che lo attende; • Verificare l'aderenza alla terapia e alle visite. 	[B]	[6]
La presenza di persone "pari" si associa a un maggiore mantenimento in cura.	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di isolamento sociale o se il paziente sembra dimostrarne il bisogno, attivarsi per stabilire un contatto con membri delle associazioni (di volontariato) o di persone "pari" che possano accompagnare e istruire il paziente nel percorso diagnostico-terapeutico; • Favorire la comunicazione con il personale sanitario; • Fornire materiale educativo e di supporto anche con web ed app per smartphone; • Diminuire l'isolamento psicologico e sociale. 	[B]	[8,9] [11]
Ricordare gli appuntamenti.	<ul style="list-style-type: none"> • Contatto telefonico (o via email/sms) nei giorni precedenti alla visita clinica. 	[B]	[9]
Nel caso di mancato mantenimento in cura, il paziente può giovare di un programma per il ripristino della presa in carico.	<ul style="list-style-type: none"> • Contattare telefonicamente il paziente (in particolare, a scelta in caso di mancato appuntamento per esami/prelievo, appuntamento con il medico, ritiro dei farmaci – fare comunque un check annuale); • Indagare i motivi per l'abbandono e proporre delle soluzioni; • Ridefinire il programma diagnostico-terapeutico in accordo con il paziente; • Sostenere il paziente con un supporto psicologico e la partecipazione a gruppo di "pari" dedicati e/o favorire contatti con le associazioni di pazienti; • Coinvolgere, in accordo con il paziente, una o più persone significative del suo mondo affettivo (partner, familiari, amici). 	[BII]	[9]
Ridurre i tempi di attesa per la ripresa in cura e/o valutare il cambio di struttura sanitaria (anche temporaneamente).	<ul style="list-style-type: none"> • Prevedere la possibilità di eseguire i prelievi/esami e/o la visita con modalità differenti rispetto agli appuntamenti schedulati; • Indicare a fine visita una data certa per il prossimo incontro; • Valutare il trasferimento, anche temporaneo, presso altra struttura in caso di impossibilità di "incontro" con le esigenze del paziente. 	[CIII]	[9]

Stima italiana della continuità di cura

E' stata elaborata per l'anno 2014 [1] utilizzando i dati derivanti dal Sistema Nazionale di Sorveglianza HIV e i dati della Coorte ICONA [2,3]. Si è assunto un numero di persone viventi con HIV in Italia pari a 134.000, delle quali l'11% non a conoscenza dell'infezione [4]. Questo porta a circa 120.000 persone diagnosticate di cui il 15% non è stato inserito o mantenuto in cura [5], con un totale di persone in cura pari a circa 102.000. Sulla base dei dati degli studi di coorte italiani [2] si può stimare che 83% delle persone diagnosticate e seguite sia in terapia antiretrovirale e di queste 87% abbia raggiunto una soppressione virale. In conseguenza, nel nostro paese sarebbe in trattamento il 74% delle persone viventi con HIV (99.160) e la soppressione virale sarebbe riscontrata nel 52% (69.680 su 134.000).

Questa stima è sostanzialmente consistente con quelle prodotte dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità: la prima, applicando il modello elaborato da *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), indicava per l'anno 2012 in Italia 123.000 persone viventi con infezione da HIV, di cui 93.000 in cART [6]. La seconda, condotta su 170 centri clinici negli anni 2012 e 2014, rilevava nel 2014 un incremento del 6,3% del numero di soggetti diagnosticati e seguiti (94.146 vs. 100.049) e dell'11,4% di quelli in trattamento (82.501 vs. 91.916). Il dato della soppressione virologica è disponibile solo per il 2014 ed è pari all'87,7% delle persone in terapia [2].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Continuità di cura

1. Shah M, Risher K, Berry SA, Dowdy DW. The epidemiologic and economic impact of improving HIV testing, linkage, and retention in care in the United States. *Clin Infect Dis* 2015, Sep 11.
2. Brennan A, Browne JP, et al. A systematic review of health service interventions to improve linkage with or retention in HIV care. *AIDS Care*. 2014;26:804-812.
3. Yehia BR, Stephens-Shields AJ, Fleishman JA, et al. The HIV Care Continuum: Changes over Time in Retention in Care and Viral Suppression. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129376.
4. 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.
5. Gardner EM, McLees MP, 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.
6. 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(12):e115277.
7. Nachega JB, Uthman OA, et al. Addressing the Achilles' Heel in the HIV Care Continuum for the Success of a Test-and-Treat Strategy to Achieve an AIDS-Free Generation. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 1:S21-7.
8. Raper JL. Going the extra mile for retention and re-engagement in care: nurses make a difference. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2014;25:108-11.
9. Thompson MA, Mugavero et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med*. 2012;156:817-833.
10. Talbert-Slage K, Canavan ME, Rogan EM et al. State variation in HIV/AIDS health outcomes: the effect of spending on social services and public health. *AIDS* 2016; 30: 657-663.
11. Shade SB, Steward WT, Koester KA et al. Health information technology interventions enhance care completion, engagement in HIV care and treatment, and viral suppression among HIV-infected patients in publicly funded settings. *J Amer Med Inform Assoc* 2015; 22:e104-e111.
12. Ciaradia G., Piselli P., Scappaticci L. et al. ICAR 2016 Activities to support Retention in Care (RiC) conducted by associations and NGO involved in HIV: a survey. Abs.208.

Stima italiana della continuità di cura

1. Mammone A, Pezzotti P., Camoni L. et al. ICAR 2016 An estimate of the continuum of HIV care in Italy in 2014 using surveillance and cohort data. Abs.83.
2. Raimondo M, Camoni L, Urcioli R, and CARPHA study group. ICAR 2016 Second national census among people diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014. Abs 82.
3. ICONA 2014. http://www.fondazioneicona.org/_new/.
4. Mammone A., Pezzotti P., Regine V et al. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data, *AIDS* 2016; 30:1131-1136.
5. Zona S, Lazzaretti C, Borghi V et al. ICAR 2015 Characteristics of HIV infected patients not retained in care in three cohorts of Italy. Abs 140.
6. Camoni L., Regine V., Staneckie K et al Estimate of the number of people living with HIV in Italy *Bio Med Res Intern*. 2014, vol.2014:1-6.

MODELLI DI GESTIONE ASSISTENZIALE

Il Servizio Sanitario Nazionale Italiano ha disciplinato le modalità di assistenza per l'infezione da HIV attraverso la Legge n.135 del 5/06/1990 che individua nei reparti di Malattie Infettive le strutture deputate alla gestione del paziente con infezione da HIV [1].

Il modello assistenziale si è quindi articolato in:

- Ricovero ospedaliero in degenza e diurno (*day hospital*) per pazienti con quadri clinici acuti;
- Ambulatorio per pazienti con infezione cronica stabile;
- Assistenza domiciliare integrata con l'assistenza territoriale e case alloggio per pazienti che necessitano di supporto sia per motivi clinici che economico-sociale.

Dopo l'introduzione della cART questo modello ha presentato progressivamente una variazione nella distribuzione quantitativa degli accessi, dovuta alla riduzione della mortalità e della morbilità acuta e alla "cronicizzazione" della infezione. Il *Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO* del Ministero della Salute ci indica come, sia per il 2014 che per il 2015 [2,3], i ricoveri aventi come diagnosi principale l'infezione da HIV ammontano allo 0,1% del totale dei ricoveri in degenza (7.111) e allo 0,5% dei ricoveri in regime diurno (10.458), a fronte della stima di circa 100.000 persone seguite [4]. Questo testimonia che la maggior parte dei pazienti accede ai servizi in regime ambulatoriale ed evidenzia la necessità di adeguare i modelli di gestione assistenziale ai dati epidemiologici e clinici.

Non vi sono studi randomizzati e controllati che indichino quali modelli assistenziali possano essere associati ad un mantenimento della continuità di cura e ad un migliore risultato clinico. Una recente *survey* di EUROSIDA effettuata in 97 centri di 35 paesi europei evidenzia una differenza nella disponibilità di servizi per il trattamento di patologie HIV correlate fra Europa dell'Est e Ovest, non vi è però un confronto rispetto agli *outcome* di efficacia clinica [5].

Costituisce ancora oggi un riferimento la metanalisi pubblicata nel 2006 nel Cochrane Database [6] che individua una minore mortalità (circa 40%) nei reparti HIV dedicati ed una tendenza, non significativa, ad una migliore condizione clinica e mantenimento in cura nei modelli assistenziali di *case management* con coinvolgimento sanitario e sociale. Tale *review* si riferisce ad un contesto clinico-terapeutico molto diverso da quello attuale; osservazioni più recenti, pur basate su osservazioni di coorte e in sistemi sanitari non sovrapponibili a quello italiano, confermano la pertinenza specialistica HIV per ciò che riguarda l'inquadramento diagnostico e clinico del paziente, la prescrizione della terapia antiretrovirale e la gestione delle patologie HIV correlate sia in forma acuta che cronica [7,8].

La gestione assistenziale del paziente in terapia cronica deve coniugare la continuità di cura necessaria per il successo terapeutico con il trattamento di patologie HIV e non HIV correlate [9], tenendo conto dell'attuale scenario epidemiologico e clinico.

Gli aspetti di maggiore rilievo sono la maggiore sopravvivenza ed il conseguente invecchiamento della popolazione HIV a cui si associa un aumento delle comorbidità. Stime dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2013 [10] indicano come i soggetti con età > 50 anni siano più del 33%; la coorte olandese ATHENA stima che nel 2030 il 73% dei soggetti HIV avrà età > 50 anni e l'80% di questi avrà almeno una comorbidità [11].

La valutazione clinica deve quindi andare oltre gli aspetti strettamente HIV correlati e ampliarsi con la gestione di comorbidità (es. cardiovascolare, ossea, renale, metabolica), politerapie, patologie geriatriche, condizioni di disabilità e marginalità sociale.

In questo contesto un approccio multidisciplinare, consente di costruire un percorso di cura nel quale si integrano le competenze dello specialista HIV con quelle altri specialisti. Questo modello assistenziale è stato formalizzato e sperimentato in Canada, negli USA e in Inghilterra, con modalità organizzative adeguate ai rispettivi Servizi Sanitari [8, 12,13]: i risultati sono stati positivi laddove la gestione della terapia HIV è rimasta di pertinenza dello specialista in HIV. Una recente metanalisi ha analizzato il modello assistenziale che demanda la gestione del paziente al medico di medicina generale con risultati negativi a conferma del ruolo centrale dello specialista HIV nel percorso diagnostico che terapeutico [17].

L'aumento dei pazienti in età avanzata fa, inoltre, prevedere in futuro la necessità di forme alternative di assistenza quali lungodegenze, residenze protette, riabilitazione, residenze diurne per anziani [14,15,16].

Tabella 1 – Possibili principi nella definizione di modelli assistenziali.

PRINCIPIO	AZIONI A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La diagnosi di infezione da HIV e delle patologie ad essa correlate, la gestione della cART sono di competenza dello specialista infettivologo con <i>expertise</i> in HIV.	<ul style="list-style-type: none"> Assistenza ospedaliera in regime di ricovero o diurna nei reparti di Malattie Infettive. Presenza in carico ambulatoriale del paziente con infezione cronica. Accesso ambulatoriale facilitato in modo da favorire la continuità di cura 	[AII]	[6,7,8]
Il paziente in terapia cronica richiede un approccio che tenga conto delle problematiche HIV e non HIV correlate.	<ul style="list-style-type: none"> Integrazione di competenza fra specialista HIV e altre specialità. Costituzione di un gruppo 	[BII]	[9,12,13]

	<p>multidisciplinare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percorsi di cura per comorbidità. 		
<p>L'invecchiamento della popolazione, le comorbidità e la sindrome geriatrica sono fattori condizionanti la prognosi a lungo termine. L'evoluzione con disabilità deve essere il più possibile prevenuta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Integrazione e adattamento delle competenze geriatriche. • Valutazione della disabilità. • Organizzazione percorsi di riabilitazione. • Organizzazione assistenza domiciliare, lungodegenza e residenze protette. 	[BIII]	[14,15,16]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Legge 5 giugno 190 n.135 - G.U. n.132 del 8/06/1990.
2. Ministero della Salute - Rapporto attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2014; Roma, giugno 2015.
3. Ministero della Salute - Rapporto attività di ricovero ospedaliero Dati SDO primo semestre 2015; Roma novembre 2015.
4. Mammoni A, Pezzotti P., Camoni L. et al. ICAR 2016 An estimate of the continuum of HIV care in Italy in 2014 using surveillance and cohort data. Abs.83.
5. Lazarus JV, Grongborg Laut K., Saafred-Armon K et al. Disparities among HIV clinic care in Europe: findings from EuroSIDA clinic survey. BMC Infectious Dis 2016; 16:335.
6. 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.
7. Wawrzyniak AJ, Rodriguez AE, Falco AE et al. The association of individual and systemic barriers to optimal medical care in patients living with HIV/AIDS (PLWHA) in Miami Dade County. JAIDS 2015;69:S63-S72.
8. 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.
9. Lazarus JV, Saafred-Harmon K, Barton SE et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. BMC Medicine 2016; 14:94.
10. Raimondo M, Camoni L., Regine V. et al. Caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV e con l'AIDS in Italia. Not Ist Super Sanità 2013;26(7-8):3-6.
11. Smit M., Brinkman K., Geerlings S et al. for the ATHENA cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. Lancet Infect Dis 2015; 15:810-18.
12. 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.
13. 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 & AIDS 2012; 23:546-562.
14. O'Brien KK, Solomon P, Trentham B et al. Evidence-informed recommendations for rehabilitation with older adults living with HIV: a knowledge synthesis. BMJ Open 2014; 4:e004692.
15. Cahill S., Valdez R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. Am J Public Health 2013; 103:e7-e15.
16. Cesari M, Marzetti E, Canevelli M. et al. Geriatrics syndrome. How to treat. Virulence 2016
17. Mapp F., Hutchinson J et al. A systematic review of contemporary models of shared HIV care and HIV primary care in high-income settings. Int J STD & AIDS 2015; 26:991-997.

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) rappresenta un momento cruciale del percorso di cura delle persone con HIV/AIDS, il cui successo, che in gran parte dipende dall'aderenza alla cART, richiede *comprensione, accettazione e condivisione* da parte del paziente **ed è quindi fondamentale che questo assuma un ruolo proattivo nelle decisioni riguardanti il proprio stato di salute [1].**

La *relazione medico-paziente* risulta determinante per garantire il successo a lungo termine della terapia e dovrebbe essere caratterizzata da:

- ✓ Un rapporto di reciproca fiducia;
- ✓ Adeguata qualità della comunicazione condivisa;
- ✓ Obiettivi condivisibili e condivisi.

A tale proposito, l'abilità di comunicazione e di ascolto, unitamente all'empatia del medico, devono volgere a trasformare l'abituale colloquio medico-paziente in un momento di interiorizzazione delle informazioni da parte del paziente stesso. E' indispensabile che il clinico valuti il *livello di ricettività* del singolo individuo che, dipendendo da variabili di tipo sociale, educativo, cognitivo ed emotivo, potrebbe essere alterato e compromettere la comprensione dei messaggi informativi forniti da parte del medico. E' pertanto di fondamentale importanza acquisire in maniera più ampia e dettagliata possibile le informazioni riguardanti la storia personale di ciascun paziente, ponendo particolare attenzione allo stile e alle abitudini di vita. Tali informazioni, infatti, possono contribuire ad aiutare il clinico nell'individuazione del programma di cura più appropriato.

In merito a questioni specifiche della patologia è importante:

- ✓ Condividere con il paziente le basi eziopatogenetiche dell'infezione da HIV e della sua evoluzione, **nonché i vantaggi e i relativi svantaggi della cART;**
- ✓ Illustrare al paziente che la cART prevede un'associazione farmacologica scelta in base alle caratteristiche del singolo individuo;
- ✓ Non dimenticare che, come per molte altre patologie croniche, la preparazione **all'inizio** della terapia, pur dovendo

avere delle solide fondamenta teoriche, in parte può essere frutto di una mediazione individualizzata tra le indicazioni cliniche e le esigenze del paziente stesso. La mancanza di questa elasticità da parte del medico può essere il presupposto ad una seguente riduzione dell'aderenza alla terapia da parte del paziente, **aspetto cruciale per garantire il benessere dell'individuo**;

- ✓ Osservare che il processo di preparazione alla terapia non è solo finalizzato ad informare il paziente ma anche, e soprattutto, a fornirgli gli strumenti per riuscire a contestualizzare e interiorizzare la "sua" patologia. In quest'ottica, il supporto di figure di sostegno, come ad esempio lo psicologo clinico e il **peer-educator**, potrebbero rivelarsi molto utili in questa fase iniziale [2].

Nel tentare di standardizzare alcuni algoritmi per la valutazione e la preparazione del paziente a iniziare il percorso terapeutico, si propongono le seguenti raccomandazioni.

Tabella 1 – Valutazione e preparazione del paziente all'inizio della terapia antiretrovirale.

OBIETTIVI	PERCORSI	AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare la <i>percezione</i> e la <i>disponibilità</i> del paziente relativa al <i>bisogno personale di assumere la terapia</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Chiarire che l'evoluzione della malattia non è necessariamente correlata con la presenza di sintomi; • Informare del "doppio ruolo" della terapia antiretrovirale sia per garantire la salute del paziente sia nella prevenzione della trasmissione dell'infezione. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo il primo colloquio, la proposta di iniziare la terapia deve essere condivisa con il paziente cui spetta la decisione finale al riguardo; • Qualora fosse necessario, pur nel rispetto delle linee guida, considerare la possibilità di mediazione tra esigenze del paziente e indicazioni mediche. • Qualora il paziente non si dimostrasse pronto a iniziare la terapia, è meglio tranquillizzarlo e rivalutare la proposta in un successivo incontro. 	[AIII]	[1-9; 11-16]
Accrescere la conoscenza del paziente relativa al <i>percorso diagnostico</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Esplicitare i criteri che suggeriscono o rendono necessario l'inizio della terapia antiretrovirale; • Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la decisione clinica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio periodico di T CD4+ e HIV-RNA e diagnostica aggiuntiva di follow-up per il monitoraggio di eventuali effetti collaterali/tossicità. 	[AIII]	[1-9; 11-16]
Verificare ed aggiornare la conoscenza del paziente relativa al <i>percorso terapeutico</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenziare i benefici derivanti dalla cART e il rationale delle terapie di combinazione; • Esplicitare i limiti e i potenziali effetti avversi della cART; • Spiegare il significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti; • Informare sul ruolo della cART nella riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione. Esplicitare 1) la necessità che la viremia plasmatica sia completamente azzerata e siano trascorsi almeno 6 mesi dall'azzeramento; 2) che il paziente sia pienamente inserito nel percorso di cura (con aderenza alla cART imprescindibile). 	<ul style="list-style-type: none"> • Accettazione dei vantaggi e dei limiti della terapia; • Condivisione con il medico della scelta terapeutica; • Miglioramento dell'<i>alleanza medico-paziente</i> per garantire un ottimale livello di aderenza. 	[AIII]	[1-9; 11-16, 20,21]
Ascoltare e fugare le <i>preoccupazioni</i> del paziente relative ai potenziali <i>eventi avversi</i> della cART e alle possibili <i>conseguenze negative della terapia sulla vita sociale</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Ribadire i vantaggi della cura e la necessità di un'aderenza ottimale, indicando con semplicità e chiarezza il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali eventi della vita quotidiana; • Informare che vi sono altre opzioni di terapia, nel caso il primo regime risultasse mal tollerato o poco efficace; • Ricordare la possibilità di utilizzare nuovi farmaci e combinazioni 	<ul style="list-style-type: none"> • Assicurare la disponibilità del curante, del centro clinico e, possibilmente, delle associazioni nel garantire supporto assistenziale, psicologico e sociale anche in caso di difficoltà impreviste, fornendo le indicazioni del caso; • Facilitare il percorso di regolarizzazione delle procedure burocratiche per il diritto alle cure; • Considerare sempre la necessità di un supporto psicologico e/o 	[AIII]	[4; 9-11]

	efficaci anche in caso di fallimento per emergenza di ceppi di virus resistenti.	<p>sociale;</p> <ul style="list-style-type: none"> Nel caso di pazienti stranieri, valutare l'utilità e proporre la presenza di un mediatore culturale al fine di risolvere sia problemi linguistici, sia il superamento delle barriere culturali che possono compromettere l'aderenza e la necessaria continuità di accesso alla struttura sanitaria. 		
Verificare e rinforzare periodicamente il livello di aderenza dei pazienti in trattamento con cART.	<ul style="list-style-type: none"> Verificare la comprensione del paziente riguardo la propria condizione di salute; Verificare la percezione del paziente dei benefici derivanti dalla terapia; Verificare la capacità del paziente circa il seguire le indicazioni fornite dal medico; Interrogare il paziente circa gli ostacoli percepiti nei confronti di una piena aderenza al trattamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Rafforzare la relazione medico-paziente e individuare strumenti in grado di facilitare l'aderenza da parte del paziente. Ribadire l'importanza della cART per la salute del paziente. 	[AIII]	[18-19]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Préau M, Laguette V, March L, CRabaud C, Hardel L, Protopopescu C, Granier P, Pierret J, Lepout C, Raffi F, ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Discussing HIV status: it is easier after 10 years of antiretroviral treatment? The ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort. *AIDS Behav.* 2016 feb 24 [epub ahead of print].
- National Collaborating Centre for Primary Care. Medicines concordance and adherence: involving adults and carers in decisions about prescribed medicines. National Clinical Practice Guideline Number 76. 2009. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG76>.
- Berki-Benhaddad Z, Ecobichon JL, Mentré F, Capillon A, Secondi C, Gervais A, Longuet P, Vildé JL, Lepout C. [Adherence intervention for HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. Implementation and initial assessment]. *Presse Med.* 2006;35(9 Pt 1):1241-8.
- Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC, In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am. Psychol.* 1992; 47 (9):1102-14.
- Arroll B, Khin N, Kerse N, Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ.* 2003;327 (7424):1144-6.
- Glass TR, De Geest S, Hirschel B, Battegay M, Furrer H, Covassini M, Vernazza PL, Bernasconi E, Rickenboch M, Weber R, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study, Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther.* 2008;13 (1):77-85.
- Ickovics JR, Meade CS, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS Care* 2002;14 (3): 309-18.
- Williams I, Churchill D et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. 30th April 2012.
- Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journat V, Cailleton V, Lepout C, Moatti JP; APROCO Cohort Study Group. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 38-45.
- Préau M, Lepout C, Villes V, Michelet C, Collin F, Carrieri MP, Ragnaud JM, Taieb A, Raffi F, Spire B; ANRS CO-8 APROCO Study Group. Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV-infected persons treated with antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008; 47: 467-471.
- Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-187.
- Kacanek D, Jacobson DL, Spiegelman D, Wanke C, Isaac R, Wilson IB. Incident depression symptoms are associated with poorer HAART adherence: a longitudinal analysis from the Nutrition for Healthy Living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 53: 266-272.
- Montaner JS. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. *Top Antivir Med.* 2013;21(3):110-4.
- Ramadanovic B, Vasarhelyi K, Nadaf A, Wittenberg RW, Montaner JS, Wood E, Rutherford AR. Changing risk behaviours and the HIV epidemic: a mathematical analysis in the context of treatment as prevention. *PLoS One.* 2013;8(5):e62321.
- Haire B, Kaldor JM. Ethics of ARV based prevention: treatment-as-prevention and PrEP. *Dev World Bioeth.* 2013;13(2):63-9.
- Ippolito G, Rezza G. HIV treatment as prevention: population effect vs. individual protection? *Ann Ig.* 2013;25(2):93-7.
- Cohen J. Treatment as prevention, real world. *Science.* 2013;339(6122):901.
- Beena Jimmy and Jimmy Jose. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J.* 2011; 26(3): 155-159.
- Aslam I, Feldman SR. Practical Strategies to Improve Patient Adherence to Treatment Regimens. *South Med J.* 2015;108(6):325-31.
- Du P, Liu A, Jiao Y, et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood. *Microbiol Immunol* 2016; 60:187-95.
- Mujugira A, Celum C, Coombs RW, et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:579-84.

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

Diagnosi di infezione cronica da HIV-1

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *western-* o *immuno-blotting* (test di conferma), secondo le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011). Come test di screening vengono raccomandati gli *immuno-assay* almeno di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla possibile

perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di acidi nucleici virali viene utilizzata per la conferma di diagnosi. I test di conferma, come anche la rilevazione degli acidi nucleici, permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2 (vedi sezione dedicata all'infezione da HIV-2).

Viremia

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia) [1-3]. Studi recenti hanno messo in evidenza una nuova unità di misura, definita come "copie di HIV-RNA prodotte per anno" (*HIV viremia copy-years*), che corrisponde all'area sotto la curva dei valori longitudinali di viremia, e rappresenta la carica virale globale circolante nell'organismo nell'arco di tempo indicato. Quanto maggiore è la carica virale globale, tanto più alto è il rischio di progressione di malattia e morte, anche in pazienti con situazione immunitaria non ancora compromessa ($CD4 > 350/mm^3$) [4,5]. Ciò conferma che la produzione di particelle virali rappresenta, ancor oggi, la forza trainante nella progressione di malattia, anche in pazienti in cART. Il danno derivato dalla continua replicazione virale è inoltre aggravato dal rischio di comparsa di virus resistente ai farmaci antiretrovirali. Tutte queste considerazioni supportano da un lato la necessità di un continuo e attento monitoraggio in pazienti infetti da HIV che entrano in cura e, dall'altro, l'importanza di mantenere la carica virale la più bassa possibile durante l'intero trattamento.

L'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della cART. Per la definizione dei criteri di non rilevabilità nella pratica clinica, si veda la Tabella 1.

Per quanto sia disponibile uno standard internazionale per la misura della viremia di HIV-1 in unità internazionali, la misura della viremia viene ancora largamente espressa in copie/mL. Sono disponibili almeno 4 metodi commerciali per la determinazione della viremia di HIV-1 (Tabella 2) che impiegano l'amplificazione in *Real-Time* con sensibilità analitiche fino a 20-40 copie/mL [6-8]. Tali sistemi hanno una affidabilità maggiore dei sistemi precedenti basati su metodiche non Real-time (limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL). Quindi, le metodiche basate su amplificazione in *Real-Time* rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia [A1].

Le metodiche basate su amplificazione in *Real-Time* non risultano, in genere, significativamente differenti in termini di sensibilità e riproducibilità, e presentano una concordanza inter-metodo con un coefficiente di correlazione in un range pressoché ottimale (0,90-0,97) [6]. Tale concordanza può però diminuire in presenza di ceppi virali appartenenti a diversi sottotipi, e per livelli di viremia bassi, in particolare al di sotto di 200 copie/mL [6]. A tal riguardo, alcuni recenti lavori hanno messo in evidenza in ceppi non-B differenze di valori di viremia anche superiori a 1 \log_{10} tra le diverse metodiche di Real time PCR; tali differenze sono più comuni nel caso di forme ricombinanti, come ad esempio il CRF02_AG [7-8], uno dei sottotipi non-B più diffusi in Italia [9]. Dato l'aumento di infezioni sostenute da ceppi non-B in Italia negli ultimi anni, si rendono quindi necessari ulteriori approfondimenti sulla riproducibilità dei dati, soprattutto per i sottotipi non-B, e per livelli di viremia vicino al limite inferiore di sensibilità.

Particolare interesse riveste la misurazione della carica virale residua, con sistemi in grado di rilevare quantità di virus da 50 copie/mL fino ad 1 copia/mL di HIV-RNA. Va segnalato che la valutazione quantitativa della viremia residua è oggi effettuabile solo con metodiche *home made*, non ancora standardizzate e validate. Per tale ragione, pur in presenza di dati rilevanti, che supportano l'ipotesi di un potenziale rilievo clinico della entità della viremia residua [6, 10-11], tale parametro rimane ancora oggetto di studio soprattutto da un punto di vista metodologico, e pertanto non è indispensabile nella pratica corrente.

Tabella 1 - Definizioni virologiche.

DEFINIZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Soppressione virologica: indica il raggiungimento della viremia a valori "non misurabili". Nonostante la disponibilità di metodiche in grado di quantificare la viremia al di sotto delle 50 copie, lo standard clinico di riferimento di soppressione virologica (in termini di "valori non misurabili", o altrimenti detto di "viremia non rilevabile") è tuttora < 50 copie/ml.	[3, 10-15]
Viremia residua: Un valore di viremia compreso tra 1 e 49 copie/mL, rilevato dai saggi clinici con cut-off di quantificazione < 50 copie/mL.	
Fallimento virologico: indica il mancato raggiungimento entro 24 settimane, o la perdita, della soppressione virologica dopo l'inizio di una cART (2 valori consecutivi di viremia > 50 copie/mL) [nota 1]. I fallimenti virologici possono essere di tre tipi: <ul style="list-style-type: none"> • Soppressione virologica incompleta: Insuccesso virologico caratterizzato dal persistere di HIV-RNA > 50 copie/mL dopo 24 settimane di cART senza raggiungimento di soppressione virologica [nota 1]. • Rialzo viremico (rebound): Fallimento virologico caratterizzato da un primo valore di viremia > 50 copie/mL, confermato da un secondo dato consecutivo di viremia > 50 copie/mL, dopo il raggiungimento della soppressione virologica. • Viremia bassa persistente: Fallimento virologico con valori ripetuti di viremia > 50 copie/mL, ma persistentemente al di sotto delle 	

200 copie/mL [nota 2].	
Blip virale: un valore di viremia > 50 copie/mL dopo la soppressione virologica, seguito però da un nuovo valore di viremia non rilevabile. Esso di per sé non definisce il fallimento virologico, anche se suggerisce un attento monitoraggio della viremia per confermare che il blip viremico rappresenti un episodio isolato, e non un iniziale segno di prossimo fallimento virologico.	
Nota 1: La viremia pre-terapia ha un ruolo importante nel raggiungimento della soppressione virologica. In presenza di valori di viremia pre-terapia particolarmente elevati, il raggiungimento della soppressione virologica (<50 copie/ml) può richiedere un tempo più lungo (a volte superiore alle 24 settimane attese), e/o è meno frequente. Studi hanno messo in evidenza come alcuni farmaci o regimi antiretrovirali recentemente approvati sono associati ad una minore risposta virologica in pazienti con una alta carica virale pre-terapia. Pertanto la frequenza della misurazione della viremia all'inizio del percorso terapeutico rappresenta un elemento fondamentale per una corretta pianificazione terapeutica (si veda Tabella 3).	
Nota 2: Sussistono evidenze sostanziali che supportano il fatto che livelli di viremia rilevabili, ma persistentemente al di sotto delle 200 copie/mL, sono associati ad una evoluzione della farmaco-resistenza, nonché sono predittivi di un progressivo fallimento virologico. In alcuni lavori, la definizione di viremia bassa persistente si estende fino a 400 copie/mL. I dati summenzionati di associazione del "viral burden" con la progressione clinica della malattia da HIV suggeriscono fortemente di mantenere la definizione di successo virologico a lungo termine a <50 copie/ml piuttosto che a livelli più alti (200 o 400 copie/ml)	

Tabella 2 - Quantificazione dell'HIV-1 RNA plasmatico.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Utilizzo di sistemi basati su amplificazione in <i>Real-Time</i> .	[AI]	
Considerata la variabilità tra le diverse metodiche (inter-metodo) e fra determinazioni effettuate con una stessa metodica (intra-metodo), differenze di valori di viremia fino a 0,5 Log ₁₀ non sono considerate significative. Il monitoraggio di ogni paziente andrebbe eseguito sempre con la stessa metodica.	[AII]	[6-8]
E' opportuno confermare la viremia basale (cioè prima dell'inizio della cART) con 2 determinazioni consecutive, distanziate da non più di 3 mesi.	[AII]	

Tabella 3 - Monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV.

PAZIENTE	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Tutti i pazienti dal momento in cui entrano in cura.	La viremia è l'indicatore più importante di efficacia terapeutica; pertanto, essa va misurata ad intervalli regolari, soprattutto nei pazienti che iniziano una cART.	[AI]	
Naive alla cART.	La viremia va determinata con regolarità ogni 3/4 mesi fino al momento dell'eventuale inizio della terapia.	[AII]	
All'inizio del percorso terapeutico o di un cambio terapeutico per fallimento virologico.	La viremia va misurata immediatamente prima e non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia, per verificare l'efficacia iniziale del trattamento.	[AII]	
	Ripetere la determinazione della viremia ogni 4-8 settimane dall'inizio della terapia, fino al raggiungimento di viremia non rilevabile (< 50 copie/mL).	[BII]	
In regime terapeutico con soppressione virologica stabile.	Determinare la viremia ogni 3/4 mesi.	[AII]	
	Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è sicuramente aderente, ed è in buono stato clinico e immunologico, è possibile, in casi particolari e a giudizio del medico curante, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi.	[BIII]	[1-3, 12]
In cambio di terapia per semplificazione o tossicità.	La viremia andrebbe misurata al momento del cambio della terapia, quindi entro 2-4 settimane dal cambio, e poi a distanza regolare di 3-4 mesi fino ad un anno dal cambio, al fine di confermare l'efficacia del nuovo regime.	[AIII]	
In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della cART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione.	Un attento monitoraggio della viremia (anche molto ravvicinato nel tempo) andrebbe effettuato al fine di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa, oppure da un blip. In tali circostanze, la definizione di fallimento virologico andrà commisurata anche alla viremia basale.	[BII]	

Test di resistenza

Il test di resistenza è universalmente indicato come uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento prolungato della soppressione virologica e dell'omeostasi immunitaria e clinica. Sono disponibili test di resistenza sia genotipici che fenotipici. I test standard forniscono informazioni sulla resistenza agli inibitori della proteasi (PR) e a quelli della trascrittasi inversa (RT, di analoghi nucleosidici e non-nucleosidici). Sono disponibili anche test per la valutazione della resistenza agli inibitori dell'integrasi (INI) e agli inibitori della fusione (IF), nonché test per la determinazione del tropismo co-recettoriale (R5, X4, Dual/Mixed) di HIV-1.

Tabella 4 - Test di farmaco-resistenza in PR ed RT disponibili per la gestione del paziente con HIV.

TIPO DI TEST	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Test genotipico ^A	Sempre.	[AII]		
Test fenotipico	Da valutare in aggiunta al test genotipico per i pazienti con quadri di resistenza complessi.	[BIII]	Il test genotipico è preferito a quello fenotipico per il suo minor costo, maggior rapidità di risultato, e maggiore sensibilità nell'individuare le quasispecie composte da virus resistenti e sensibili, e quindi correlare la resistenza attualmente presente con la storia terapeutica.	[16]

Test genotipico basato su metodiche <i>ultradeep</i> ^{^^}	L'impiego di test di resistenza basati su metodiche di sequenziamento <i>ultradeep</i> è attualmente limitato dalla complessità tecnica e dalla mancanza di standardizzazione e/o validazione. Tuttavia esso può essere utile in caso di sospetta resistenza trasmessa, e anche in pazienti con viremia non rilevabile (mediante analisi sul DNA provirale), nella valutazione di una possibile compartimentalizzazione del virus.	[CIII]	La prevalenza della resistenza trasmessa rilevata mediante metodiche NGS è risultata più alta rispetto a quella valutata con il sequenziamento Sanger. Tramite tali metodiche è stato possibile valutare l'impatto di specie minoritarie resistenti sulla risposta virologica a diversi regimi antiretrovirali, soprattutto quelli che includono analoghi non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Inoltre, in pazienti pluri-trattati, l'uso dell'NGS al basale di una terapia antiretrovirale di salvataggio potrebbe consentire una scelta terapeutica più mirata e quindi migliorare la risposta virologica	[17]
^ Tramite sequenziamento Sanger. ^^ Tramite sequenziamento di ultima generazione (NGS, <i>next generation sequencing</i>). Il test genotipico ultrasensibile permette di identificare varianti virali minoritarie resistenti con una prevalenza dell'1-20%, normalmente non rilevabili con il test genotipico classico basato sulla metodica Sanger.				

Nonostante la variabilità genetica tra i diversi sottotipi di HIV-1 (fino al 12% della sequenza nucleotidica), ad oggi non ci sono dati clinici che indichino con chiarezza una particolare cautela diagnostica e terapeutica nei confronti di ceppi diversi dal sottotipo B [18]. Tuttavia, recenti evidenze iniziano a discriminare l'efficacia terapeutica sulla base del sottotipo. **Nei sottotipi C (al momento non in altri sottotipi) la mutazione E138A nella trascrittasi inversa (RT) sembra associata ad una ridotta suscettibilità a rilpivirina [19].** Nei sottotipi CRF02_AG, la mutazione in proteasi L89M (soprattutto se in co-presenza delle mutazioni K20I e K70R) risulta associata ad un tasso di fallimento virologico **agli inibitori della proteasi** apparentemente maggiore [20]. Tale argomento è in piena evoluzione; al momento, le evidenze disponibili non giustificano indicazioni terapeutiche selettive basate sul sottotipo virale, ma suggeriscono di proseguire gli studi ai fini di caratterizzare al meglio questo importante aspetto diagnostico-terapeutico, e, nella pratica clinica, di valutare con attenzione i dati di resistenza in associazione a quelli di viremia elevata (situazione che potrebbe favorire un rischio maggiore di fallimento virologico). **Particolare attenzione deve essere posta agli inibitori dell'integrasi, ormai largamente utilizzati nella pratica clinica, in quanto sono state osservate alcune differenze tra i vari sottotipi nella suscettibilità a questa classe di farmaci [21].**

Il test di resistenza ha una particolare utilità clinica solo se correttamente interpretato. A tal fine, esistono specifici algoritmi diagnostici, che tuttavia richiedono necessariamente, per una reale utilità pratica, l'integrazione con i dati clinici, con la terapia in essere e con quelle precedenti, con i livelli di viremia e linfociti T CD4+ e, se disponibili, con i test di resistenza effettuati nel passato. A tal fine, esistono evidenze che dimostrano come i genotipi precedenti hanno una sostanziale correlazione con l'andamento virologico, a volte addirittura superiore al genotipo contestuale [22].

Le Tabelle successive indicano le modalità più comuni di interpretazione dei dati del test genotipico di resistenza.

Tabella 5 - Valutazione e interpretazione dei test di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione di ciascun test di farmaco-resistenza alla luce dei test precedenti (se disponibili), data la possibilità che alcune mutazioni siano non più rilevabili dal plasma, ma permangano archiviate nelle sequenze provirali dei reservoir cellulari (si veda la nota 1).	[AII]	[16]
I risultati dei test di resistenza dovrebbero essere interpretati tramite algoritmi gestionali con il supporto di esperti che possano avvalersi anche di dati immuno-virologici e terapeutici e di parametri aggiuntivi (es. aderenza).	[A]	
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in situazioni in cui la determinazione su RNA plasmatico non fornisca risultati dirimenti (si veda la nota 2).	[BIII]	[23-24]
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del liquor appare utile (al fine di un'impostazione terapeutica mirata) in pazienti in cui sia stata effettuata la puntura lombare a seguito di chiari segni e sintomi di impegno neurologico dell'infezione di HIV. Laddove siano presenti, nel virus liquorale, segni di resistenza ai farmaci antivirali, eventualmente associati anche ad una concentrazione virale più alta nel liquor rispetto al plasma, l'impostazione terapeutica dovrebbe tenere conto della situazione virologica liquorale.	[BIII]	[3]
L'uso e l'interpretazione dei test di resistenza per i sottotipi non-B di HIV-1 non si discostano (attualmente) da quelli in uso corrente per i sottotipi B.	[B]	[18]
<p>Nota 1: I riscontri di precedenti fallimenti virologici o di mutazioni di resistenza emerse in precedenti test rappresentano indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente inefficaci, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test, per ragioni talvolta connesse con la sensibilità del metodo utilizzato.</p> <p>Nota 2: Il test genotipico da DNA provirale può fornire informazioni utili sulla resistenza presente nei reservoir, soprattutto per quei pazienti con viremia bassa o al di sotto delle 50 copie/mL (quindi in successo virologico) per i quali è ritenuta appropriata, da un punto di vista clinico, una semplificazione terapeutica.</p>		

Tabella 6 - Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente naïve alla cART.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
In tutti i pazienti naïve che iniziano una cART (si veda nota 1).	[A]	Negli ultimi anni, la prevalenza in Italia di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (inibitori della PR e inibitori della RT) in pazienti naïve alla cART varia dal 6 al 10% essa è maggiore nei pazienti infettati con virus di sottotipo B rispetto a quelli infettati con ceppi non-B.	[3,12,16,25-27]

Su un campione il più vicino possibile alla diagnosi di infezione, sia in pazienti con infezione acuta, sia in pazienti con infezione cronica.	[AII]	L'effettuazione del test in prossimità della diagnosi permette di apprezzare in tempo reale il trend di trasmissione delle mutazioni di resistenza.	
Sarebbe utile ripetere il test in pazienti naïve anche al momento dell'inizio della terapia cART.	[BII]	Il test in pazienti naïve al momento dell'inizio della terapia può dare indicazioni riguardo l'evoluitività del virus e la cinetica di scomparsa delle mutazioni (in soggetti con resistenza trasmessa). In pazienti in cui si riconosca una reiterazione di comportamenti a rischio è da considerare un possibile rischio di superinfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti.	
Nota 1: Nei pazienti con infezione acuta o recente, la terapia antiretrovirale dovrebbe essere iniziata immediatamente, senza aspettare l'esito del test di resistenza, utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica. La terapia sarà quindi modificata, se necessario, una volta ottenuti i risultati del test.			

Tabella 7 - Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente in fallimento virologico.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Per pazienti in fallimento con viremia >200 copie/mL al fine di impostare al meglio la cART successiva.	[AI]	E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia fallita è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi.	
Per pazienti in fallimento con viremia 50-200 copie/mL il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della cART successiva.	[AII]	In pazienti che falliscono una cART con viremia 50-200 copie/mL il test fornisce risultati affidabili e riproducibili, informativi della resistenza emergente a bassi livelli di viremia e predittivi di ulteriore rialzo della viremia. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è già circa del 70% con viremia intorno alle 50-200 copie/mL, mentre è > 90% con viremie 500-1000 copie/mL.	[13,16,28-29]

Tabella 8 - Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente in Interruzione della terapia (IT).

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Generalmente entro le 4 settimane dalla IT.	[BIII]	Una sospensione della cART porta ad una reversione, parziale o totale, delle mutazioni sviluppatasi durante il fallimento, precedentemente apprezzabili nell'RNA virale plasmatico. Pertanto, l'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla IT può portare a falsi negativi. In mancanza di un test di resistenza entro le 4 settimane dalla IT, è comunque consigliabile effettuare il test anche dopo le 4 settimane di IT, in quanto esso potrebbe ancora fornire informazioni utili per guidare la terapia (come nel caso di sospensione da NNRTI).	[3]
Dopo 4 settimane dalla IT	[CIII]		

Tabella 9 - Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione di donne con HIV in gravidanza.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Prima dell'inizio della terapia (nota 1).	[AIII]	Il test di resistenza nelle donne in gravidanza è utile per la selezione della migliore cART, il cui obiettivo è quello di raggiungere la massima soppressione virale e di prevenire la trasmissione perinatale di HIV. Tale prevenzione è di grande importanza dato il rischio di possibile trasmissione al nascituro di mutazioni di resistenza eventualmente presenti nella madre.	[3]
In caso di livelli di viremia > 50 copie/mL sotto trattamento.	[AI]		
Nota 1: La cART può essere iniziata immediatamente, senza aspettare l'esito del test di resistenza, in tutte le condizioni in cui ciò fosse ritenuto necessario da un punto di vista clinico, utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica. La terapia può essere quindi modificata, se necessario, una volta ottenuti i risultati del test.			

A causa dell'utilizzo ormai esteso degli inibitori dell'integrasi nella pratica clinica e della differente barriera genetica di tali farmaci, diviene di particolare utilità la caratterizzazione del gene integrasi, sicuramente al momento dell'eventuale fallimento, ma anche all'inizio della terapia con tale classe di farmaci. A tal riguardo, negli ultimi anni è stato osservato, nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale, un incremento della prevalenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi [30]. Inoltre, iniziano ad essere segnalati casi di trasmissione di ceppi resistenti a tali farmaci [31].

Tabella 10 – Impiego del test di resistenza agli inibitori dell'integrasi (INI) nella gestione del paziente con HIV.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Nei pazienti naïve agli INI che iniziano tali farmaci in primo regime o in regimi successivi al primo.	[AII]	L'impiego del test nei pazienti naïve agli INI permette di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento, identificare possibili resistenze trasmesse, nonché mutazioni costitutive del virus che possano interferire con la piena efficacia dei farmaci di tale classe. Esso permette inoltre di valutare, in caso di fallimento terapeutico, l'evoluzione del virus rispetto al ceppo presente prima della terapia e di acquisire maggiori informazioni sulla prevalenza di mutazioni per gli INI.	[3]
Indipendentemente dall'inizio o meno di INI, al fine di valutare un'eventuale resistenza trasmessa agli INI.	[BII]	Il riscontro di primi casi di pazienti naïve alla cART con mutazioni correlate agli INI lascia ipotizzare un inizio di trasmissione di virus resistenti anche per questa classe di antiretrovirali.	[3-31]

Al momento del fallimento di regimi contenenti INI, per valutare se includere altri INI nei regimi successivi.	[AI]	Tra i vari INI esistono diversi gradi di resistenza crociata; l'identificazione delle mutazioni presenti al fallimento consente una migliore selezione di INI nei regimi successivi. Dati recenti evidenziano l'importanza del test di resistenza per gli INI anche per fallimenti a livelli di viremia <1000 copie/mL. Infatti per tali valori di viremia, il test fornisce risultati affidabili, riproducibili e informativi della resistenza emergente a bassi livelli di viremia. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è dell'82% con viremie di 51-500 copie/mL, mentre è del 94% con viremie di 500-1000 copie/mL.	[3-16-32-33]
In pazienti precedentemente esposti agli INI per i quali si pianifica un nuovo regime contenente tale classe di farmaci	[AII]	Mutazioni precedentemente selezionate sotto trattamento con INI sono generalmente archiviate nel reservoir di HIV e possono riemergere sotto una nuova pressione.	[3-16-23-32-33]

L'uso dell'enfuvirtide (T-20) è limitato nella pratica clinica a rari casi di pazienti con quadri complessi di resistenza alle classi di farmaci più comuni. Per tale ragione, il test di resistenza basato sul sequenziamento della gp41 è ormai limitato alle situazioni in cui tale farmaco rappresenti una concreta scelta terapeutica.

Tabella 11 – Impiego del test genotipico per la valutazione di mutazioni nella gp41 associate a resistenza agli Inibitori della Fusione (IF).

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Il test è indicato nei pazienti naïve agli IF che iniziano enfuvirtide.	[BII]
Il test è indicato al fallimento di regimi contenenti IF.	[AII]
Il test può essere utile nei pazienti che, benché siano stati già trattati con IF, debbano iniziare nuovamente tali farmaci, al fine di verificare l'eventuale persistenza delle mutazioni associate a resistenza agli IF.	[BII]

L'uso dell'antagonista del CCR5 maraviroc richiede necessariamente la valutazione del tropismo recettoriale del virus prevalente nel plasma, al momento della decisione terapeutica in pazienti con viremia rilevabile e quantificabile. Esistono evidenze che suggeriscono l'utilità del test di tropismo anche su DNA provirale presente nei linfociti, in pazienti con viremia estremamente bassa o non rilevabile, in cui il maraviroc rappresenti un'opzione terapeutica di *switch* per ragioni diverse dal fallimento virologico.

Tabella 12– Test per la determinazione del tropismo (utilizzo co-recettoriale) di HIV-1.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5.	[AI]	La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è suscettibile agli antagonisti del co-recettore CCR5.	[34-35]
Per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5.	[AI]	Sebbene tale classe di antiretrovirali sembra essere potenzialmente attiva anche in virus <i>dual/mixed</i> , i dati necessitano di ulteriore conferma.	
Per la valutazione del tropismo è suggerito il test genotipico.	[AII]	La semplicità di esecuzione, i costi più contenuti, e l'attendibilità del test genotipico fanno propendere per tale test rispetto a quello fenotipico. Tuttavia, una scelta terapeutica che si avvalga del solo test genotipico è possibile solamente se adottata dal clinico con l'ausilio di una <i>Expert Opinion</i> virologica qualificata per l'esecuzione e l'interpretazione del test.	[36-37]
In pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie/mL) o al di sotto del livello di sensibilità dei test utilizzati nei vari laboratori, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale.	[BII]	Recenti studi hanno dimostrato che il test genotipico del tropismo virale sul DNA provirale trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5 in soggetti con viremia controllata.	[38]
Il test per il tropismo può essere utile anche ai fini della valutazione della potenziale evolutività dell'infezione e della progressione di malattia.	[CIII]	Esistono evidenze riguardo una progressione di malattia più rapida in soggetti portatori di un virus a tropismo X4.	[39]

Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA virale

I sistemi di misura di HIV-DNA virale, disponibili come metodiche di *Real-Time PCR*, sono effettuati secondo protocolli pubblicati, nell'ambito di laboratori di ricerca [40,41], ma non sono attualmente disponibili in formulazioni commerciali approvate dalle autorità competenti. Sono disponibili numerosi studi sul carico di HIV-DNA virale nelle cellule mononucleate del sangue periferico. Studi hanno evidenziato una correlazione tra la quantità di HIV-DNA provirale e la viremia residua in pazienti trattati con cART e in successo terapeutico [42]. I livelli al baseline di HIV-DNA sono anche associati al raggiungimento di livelli non rilevabili sia di HIV-RNA (viremia plasmatica) che di HIV-DNA in pazienti naïve che iniziavano un cART [43]. Infine, esiste una correlazione livelli di HIV-DNA e rischio di fallimento virologico in pazienti che hanno semplificato la terapia [44].

Il rilevante interesse clinico sull'argomento, e la messe dei dati disponibili, suggeriscono che il dato di HIV-DNA rappresenti un elemento di notevole valore nella pianificazione terapeutica e nel monitoraggio della terapia. A tutt'oggi i kit diagnostici standardizzati e validati sono scarsamente disponibili, o di difficile utilizzo, e questo impedisce, al momento attuale di indicare la quantificazione dell'HIV-DNA come un test essenziale nella pratica corrente. In laboratori specializzati, con notevoli competenze virologiche, l'esecuzione di tale test può peraltro fornire indicazioni rilevanti di sostanziale interesse **clinico**.

Tabella 13 – Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA provirale e suo utilizzo nella pratica clinica.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
E' preferibile che il test per l'HIV-DNA provirale sia effettuato in laboratori specializzati.	[AII]	[40-44]
L'uso di tale marcatore può essere preso in considerazione in situazioni terapeutiche particolari (monitoraggio dell'efficacia del trattamento, valutazione del paziente candidato alla semplificazioni della terapia, ecc.).	[BIII]	

Diagnostica virologica di HIV-2

Negli ultimi anni sono stati osservati in Italia casi di infezione da HIV-2 (originariamente endemico in Africa occidentale), anche in soggetti non provenienti dall'area geografica di endemia [45]. Una maggiore sorveglianza e una migliore diagnosi di HIV-2 si rendono dunque necessari. **Con l'eccezione dei test di quinta generazione che sono appena apparsi nell'armamentario diagnostico, i comuni** test di screening disponibili generalmente non distinguono fra HIV-1 e -2; l'infezione da HIV-2 viene suggerita da un quadro indeterminato per HIV-1 al test di conferma. Il test di conferma specifico per HIV-2 (*western- o immuno-blot*) è dirimente per la definizione di infezione da HIV-2 [3]. Sono invece disponibili commercialmente alcuni test specifici per la misura di HIV-2 RNA che non cross-reagiscono con HIV-1 RNA. Nonostante la recente disponibilità di uno standard internazionale per HIV-2, mancano ancora studi di standardizzazione/validazione dei metodi disponibili. Tuttavia tali metodi possono essere utili per il monitoraggio della terapia anti-HIV-2, tenendo presente, peraltro, la loro scarsa sensibilità (solitamente non in grado di scendere sotto le 1000-3000 copie di HIV-2 RNA/mL). L'esecuzione del test di resistenza è indicata, nei pazienti portatori di virus HIV-2, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico, dato il rischio aumentato di selezione di ulteriori mutazioni di resistenza, e di sostanziale riduzione delle opzioni terapeutiche. La diagnostica basata sul test di resistenza è, in tali pazienti, particolarmente rilevante, in quanto HIV-2 è (al contrario di HIV-1) stabilmente e costitutivamente portatore di mutazioni conferenti resistenza di grado estremamente elevato agli NNRTI (classe non utilizzabile contro HIV-2), e di grado intermedio ad alcuni NRTI e alcuni inibitori della proteasi. Gli inibitori dell'integrasi risultano efficaci, stando ai dati finora disponibili. In termini di valutazione della resistenza ai farmaci antivirali, non sono disponibili test validati per l'identificazione di mutazioni di resistenza. Alcuni laboratori specializzati eseguono test su base *home made*, peraltro ritenuti sufficientemente affidabili per la pratica clinica. E' pertanto opportuno che, nei casi in cui siano in trattamento pazienti con infezione da HIV-2, i campioni di plasma siano inviati a tali centri specialistici. Per quanto riguarda il tropismo recettoriale di HIV-2, anche in questo caso mancano test standardizzati. I test *home made* disponibili, anche se non validati, rappresentano un valido ausilio diagnostico se eseguiti in laboratori specializzati.

Tabella 14 – Esecuzione di test virologici su campioni di pazienti con HIV-2.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il test per l'HIV-2 RNA è utile per il monitoraggio dell'infezione da HIV-2 e per la valutazione dell'efficacia terapeutica (si veda nota).	[AII]	[3, 45-47]
I campioni biologici di pazienti con HIV-2 è utile che afferiscano ad alcuni centri di riferimento, dotati delle necessarie competenze per eseguire test non ancora validati.	[AII]	
L'esecuzione del test di resistenza è indicata, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico.	[AIII]	
L'esecuzione del test per il tropismo è indicata ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5 ed in pazienti in fallimento virologico a tale classe di farmaci. In pazienti in trattamento con viremia al di sotto del livello di sensibilità dei test utilizzati nei vari laboratori, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale.	[BIII]	
Nota: La scarsa sensibilità e la limitata standardizzazione dei metodi disponibili indicano la necessità di integrare i dati virologici con quelli immunologici e clinici, nella valutazione dell'efficacia della terapia.		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996 May 24;272(5265):1167-70. Erratum in: *Science* 1997;275(5296):14.
- Cozzi-Lepri A, Miller V, Phillips AN, Rabenau H, Sabin CA, Staszewski S. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pretherapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001; 15:47-54.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. **July 14, 2016; 1-288**. Disponibile su <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

4. Mugavero MJ1, Napravnik S, Cole SR, Eron JJ, Lau B, Crane HM, Kitahata MM, Willig JH, Moore RD, Deeks SG, Saag MS; Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) Cohort Study. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):927-35.
5. Reekie J, Gatell JM, Yust I, Bakowska E, Rakhmanova A, Losso M, Krasnov M, Francioli P, Kowalska JD, Mocroft A; EuroSIDA in EuroCoord. Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. *AIDS*. 2011;25(18):2259-2268.
6. Swenson LC, Cobb B, Geretti AM, Harrigan PR, Poljak M, Seguin-Devaux C, Verhofstede C, Wirden M, Amendola A, Boni J, Bourlet T, Huder JB, Karasi JC, Zidovec Lepej S, Lunar MM, Mukabayire O, Schuurman R, Tomazic J, Van Laethem K, Vandekerckhove L, Wensing AM; International Viral Load Assay Collaboration. Comparative performances of HIV-1 RNA load assays at low viral load levels: results of an international collaboration. *J Clin Microbiol*. 2014;52(2):517-23.
7. Bourlet T, Signori-Schmuck A, Roche L, Icard V, Saoudin H, Traub MA, Tardy JC, Morand P, Pozzetto B, Ecochard R, André P. HIV-1 load comparison using four commercial real-time assays. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):292-7.
8. Church D, Gregson D, Lloyd L, Klein M, Beckthold B, Laupland K, Gill MJ. Comparison of the RealTime HIV-1, COBAS TaqMan 48 v1.0, Easy Q v1.2, and Versant v3.0 assays for determination of HIV-1 viral loads in a cohort of Canadian patients with diverse HIV subtype infections. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):118-24.
9. Santoro MM, Alteri C, Ronga L, Flandre P, Fabeni L, Mercurio F, D'Arrigo R, Gori C, Palamara G, Bertoli A, Forbici F, Salpini R, Boumis E, Tozzi V, Visco-Comandini U, Zaccarelli M, Van Houtte M, Pattery T, Narciso P, Antinori A, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF. Comparative analysis of drug resistance among B and the most prevalent non-B HIV Type 1 subtypes (C, F, and CRF02_AG) in Italy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2012; 28, (10):1285–1293.
10. Bonora S, Nicastri E, Calcagno A, Gonzalez de Requena D, D'Ettoire G, Sarmati L, Palmisano L, Vullo V, Di Perri G, Andreoni M. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2009;81(3):400-5.
11. Gianotti N, Canducci F, Galli L, Cossarini F, Salpietro S, Poli A, Nozza S, Spagnuolo V, Clementi M, Sampaolo M, Ceresola ER, Racca S, Lazzarin A, Castagna A. HIV DNA loads, plasma residual viraemia and risk of virological rebound in heavily treated, virologically suppressed HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):103.e7-103.e10.
12. Santoro MM, Armenia D, Alteri C, Flandre P, Calcagno A, Santoro M, Gori C, Fabeni L, Bellagamba R, Borghi V, Forbici F, Latini A, Palamara G, Libertone R, Tozzi V, Boumis E, Tommasi C, Pinnetti C, Ammassari A, Nicastri E, Buonomini A, Svicher V, Andreoni M, Narciso P, Mussini C, Antinori A, Ceccherini-Silberstein F, Di Perri G, Perno CF. Impact of pre-therapy viral load on virological response to modern first-line HAART. *Antivir Ther*. 2013;18(7):867-76.
13. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, Timsit J, Molina JM, de Truchis P. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e36673.
14. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1489-96.
15. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, Bernasconi E, Aouri M, Clerc O, Furrer H, Günthard HF, Cavassini M; the Swiss HIV Cohort Study. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2014; 20(2):165-75
16. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev* 2011; 13:77-108.
17. Pou C., Noguera-Julian M., Pérez-Álvarez S. et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. *Clin Infect Dis*. 59, 578-588, 2014.
18. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol*. 2013;2013:481314.
19. Sluis-Cremer N, Jordan MR, Huber K, Wallis CL, Bertagnolio S, Mellors JW, Parkin NT, Harrigan PR. E138A in HIV-1 reverse transcriptase is more common in subtype C than B: implications for rilpivirine use in resource-limited settings. *Antiviral Res*. 2014 ;107:31-4.
20. Armenia D, Di Carlo D, Gori C, et al. The co-presence of specific HIV-1 CRF02_AG polymorphisms correlates with a lower response to PI-based first line HAART. International HIV Drug Resistance Workshop. Boston, Massachusetts USA, on February 20-21, 2016. Abstract 31.
21. Han YS, Mesplède T, Wainberg MA. Differences among HIV-1 subtypes in drug resistance against integrase inhibitors. *Infect Gen Evol*. 2016 Jun 25. Epub 2016 Jun 25.
22. Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, Tozzi V, Forbici F, Gori C, Trotta MP, Boumis E, Narciso P, Perno CF, Antinori A; Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. *Antivir Ther*. 2009;14(2):285-91.
23. Fernandez Caballero JA, Chueca N, Álvarez M, Mérida MD, López J, Sánchez JA, Vinuesa D, Martínez MÁ, Hernández J, García F. Usefulness of Integrase resistance testing in proviral HIV-1 DNA in patients with Raltegravir prior failure. *BMC Infect Dis*. 2016. 16:197.
24. Zaccarelli M, Santoro MM, Armenia D, Borghi V, Gennari W, Gori C, Forbici F, Bertoli A, Fabeni L, Giannetti A, Cicalini S, Bellagamba R, Andreoni M, Mastroianni CM, Mussini C, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Antinori A. Genotypic resistance test in proviral DNA can identify resistance mutations never detected in historical genotypic test in patients with low level or undetectable HIV-RNA. *J Clin Virol*. 2016;82:94-100.
25. Fabeni L, Alteri C, Di Carlo D, et al. Dynamics of transmitted HIV-1 drug resistance according to subtype in Italy over the years 2000-2014. International HIV Drug Resistance Workshop. Boston, Massachusetts USA, on February 20-21, 2016. Abstract 74.
26. Colafigli M, Torti C, Trearichi EM, Albini L, Rosi A, Micheli V, Manca N, Penco G, Bruzzone B, Punzi G, Corsi P, Parruti G, Bagnarelli P, Monno L, Gonnelli A, Cauda R, Di Giambenedetto S; ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. on behalf of the ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy from 2000 to 2010. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(8):E299-304.
27. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Leprì A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaud R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):363-71.
28. Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, Alteri C, Di Pinto D, Forbici F, Bertoli A, Di Carlo D, Gori C, Carta S, Fedele V, D'Arrigo R, Berno G, Ammassari A, Pinnetti C, Nicastri E, Latini A, Tommasi C, Boumis E, Petrosillo N, D'Offizi G, Andreoni M, Ceccherini-Silberstein A, Antinori A, and Perno CF. Reliability and Clinical Relevance of the HIV-1 Drug-Resistance Test in Patients with Low Viremia Levels. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1156-64.
29. Swenson LC, Min JE, Woods CK, Cai E, Li JZ, Montaner JS, Harrigan PR, Gonzalez-Serna A. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS*. 2014;28(8):1125-34.
30. Lepik KJ, Yip B, Robbins M, et al. Prevalence and incidence of integrase drug resistance in BC, Canada 2009-2015. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, February 22-25, 2016. Abstract 429LB.
31. Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors: right on schedule. *Antivir Ther*. 2011;16(2):137-40.
32. D Armenia, L Fabeni, C Alteri, D Di Pinto, D Di Carlo, A Bertoli, C Gori, S Carta, V Fedele, F Forbici, R D'Arrigo, V Svicher, G Berno, D Pizzi, E Nicastri, L Sarmati, C Pinnetti, A Ammassari, G D'Offizi, A Latini, M Andreoni, A Antinori, F Ceccherini-Silberstein, CF Perno and Maria Mercedes Santoro. HIV-1 integrase genotyping is reliable and reproducible for routine clinical detection of integrase resistance mutations also in patients with low-level viremia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70(6):1865-73.
33. Katlama C, Soulié C, Caby F, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J. Antimicrob Chemother* 2016; 71:2646-50.
34. Symons J, van Lelyveld SF, Hoepelman AI, van Ham PM, de Jong D, Wensing AM, Nijhuis M. Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):890-5.
35. Svicher V, Balestra E, Cento V, Sarmati L, Dori L, Vandenbroucke I, D'Arrigo R, Buonomini AR, Van Marck H, Surdo M, Saccamandi P, Mostmans W, Aerssens J, Aquaro S, Stuyver LJ, Andreoni M, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF. HIV-1 dual/mixed tropic isolates show different genetic and phenotypic characteristics

- and response to maraviroc in vitro. *Antiviral Res.* 2011;90(1):42-53.
36. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, et al. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol* 2010;33(3):195-206.
 37. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vézinet F, Clotet B, De Luca A, Dressler S, Garcia F, Geretti AM, Klimkait T, Korn K, Masquelier B, Perno CF, Schapiro JM, Soriano V, Sönnnerborg A, Vandamme AM, Verhofstede C, Walter H, Zazzi M, Boucher CA; European Consensus Group on clinical management of tropism testing European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):394-407.
 38. Svicher V, Alteri C, Montano M, Nori A, D'Arrigo R, Andreoni M, et al. Genotypic testing on HIV-1 DNA as a tool to assess HIV-1 co-receptor usage in clinical practice: results from the DIVA study group. *Infection.* 2014 ;42(1):61-71.
 39. Waters, L, Mandalia, S, Randell, P, Wildfire, A, Gazzard, B, & Moyle, G. (2008). The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. *Clin Infect Dis*, 46, 1617-1623.
 40. De Rossi A, Zanchetta M, Vitone F, Antonelli G, Bagnarelli P, Buonaguro L, Capobianchi MR, Clementi M, Abbate I, Canducci F, Monachetti A, Riva E, Rozera G, Scagnolari C, Tagliamonte M, Re MC; SIMM (Italian Society of Medical Virology) Group. Quantitative HIV-1 proviral DNA detection: a multicentre analysis. *New Microbiol.* 2010;33(4):293-302.
 41. Rozera G, Abbate I, Bruselles A, Bartolini B, D'Offizi G, Nicastrì E, Tommasi C, Capobianchi MR. Comparison of real-time PCR methods for measurement of HIV-1 proviral DNA. *J Virol Methods.* 2010;164(1-2):135-8.
 42. TW Chun, D Murray, JS Justement, CW Hallahan, S Moir, C Kovacs, and AS. Fauci. Relationship Between Residual Plasma Viremia And The Size Of HIV Proviral DNA Reservoirs in Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:135-8.
 43. Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, et al. Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 2012;50(2):258-63.
 44. Sarmati L, Parisi SG, Nicastrì E, d'Ettore G, Andreoni C, Dori L, Gatti F, Montano M, Buonominì AR, Boldrin C, Palù G, Vullo V, Andreoni M. Cellular HIV-1 DNA quantitation in patients during simplification therapy with protease inhibitor-sparing regimens. *J Med Virol.* 2007;79(7):880-6.
 45. D'Ettore G, Lo Presti A, Gori C, Cella E, Bertoli A, Vullo V, Perno CF, Ciotti M, Foley BT, Ciccozzi M; HIV-2 Study Group. An HIV Type 2 Case Series in Italy: A Phylogenetic Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(9):1254-9.
 46. Abbate I, Pergola C, Pisciotto M, Sciamanna R, Sias C, Orchi N, Libertone R, Ippolito G, Capobianchi MR. Evaluation in a clinical setting of the performances of a new rapid confirmatory assay for HIV1/2 serodiagnosis. *J Clin Virol.* 2014;61(1):166-9.
 47. Damond F, Benard A, Balotta C, Böni J, Cotten M, Duque V, Ferns B, Garson J, Gomes P, Gonçalves F, Gottlieb G, Kupfer B, Ruelle J, Rodes B, Soriano V, Wainberg M, Taieb A, Matheron S, Chene G, Brun-Vézinet F; ACHIEV(2E) Study Group. An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: results from the 2009 ACHIEV(2E) quality control study. *J Clin Microbiol.* 2011;49(10):3491-7.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

A tutt'oggi l'unico marcatore di diagnostica immunologica validato all'interno di studi controllati randomizzati è rappresentato dall'immunofenotipo T, e in particolare dalla conta delle cellule CD4+ rispetto agli altri di regola alterati dall'infezione da HIV (CD3+ e CD8+). A fronte di numerosi studi non randomizzati o di coorte che hanno indagato il possibile ruolo aggiuntivo di ulteriori marcatori di immunoattivazione ed infiammazione sistemica, nessun altro indicatore è stato attualmente validato e dunque non è normalmente utilizzato nella gestione clinica del paziente con infezione da HIV.

Immunofenotipo T CD4+

La quantificazione della conta linfocitaria T CD4+ (immunofenotipo T CD4+) è quindi ad oggi il marcatore immunologico prognostico più importante [A]. Essa consente di determinare l'indicazione all'esordio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, la conta dei linfociti T CD4+ si riduce di circa il 4% all'anno. In risposta alla terapia si ottiene un incremento variabile tra le 50-100 cellule/μL/anno [1]. In una quota considerevole di soggetti (1/25%), questo incremento può essere di entità inferiore o variabile [2]. Il recupero delle cellule T CD4+ si è dimostrato fortemente associato al valore del nadir, all'età del paziente e alla presenza eventuali di co-infezioni [3]. Non sembra esserci differenza sostanziale nell'entità del recupero dei T CD4+ in risposta a diversi regimi terapeutici. Sono state riportate infezioni opportunistiche occorse a valori di T CD4+ più elevati dei livelli usualmente associati a rischio clinico, spesso in presenza di valori percentuali dei T CD4+ ridotti [4]. Inoltre, la progressione clinica dell'infezione da HIV è stata associata a basse conte percentuali dei T CD4+ anche in pazienti con elevato numero assoluto. Comorbidità e terapie concomitanti possono portare a variazioni del numero totale dei globuli bianchi, e conseguentemente del numero dei linfociti T CD4+, senza però che nel complesso sia modificata la percentuale, che deve quindi essere considerato un parametro utile nella valutazione dell'effettivo stato immunologico del paziente.

Anche per queste ragioni, attualmente si ritiene che il valore percentuale delle cellule T CD4+ debba essere valutato congiuntamente alla conta assoluta [All] come marcatore di funzionalità del sistema immune (indicativamente, una conta inferiore a 200 cellule T CD4+ cell/μL è associata ad un aumento del rischio di infezioni opportunistiche come anche una percentuale di cellule T CD4+ inferiore al 14%) [5,6].

Oltre conta assoluta e percentuale delle cellule TCD4+, anche il rapporto CD4/CD8 ha assunto un significato sempre più importante in quanto indicatore del grado di funzionalità del sistema immune. Infatti, anche in caso di terapia antiretrovirale efficace il rapporto CD4/CD8 raramente si normalizza (>1). Un numero crescente di dati della letteratura

ha chiaramente mostrato una forte associazione tra CD4/CD8, attivazione immunitaria e mortalità/morbilità in corso di terapia antiretrovirale con viremia soppressa [7,8] conferendo a questo marcatore un importante significato clinico prognostico.

Si ritiene, dunque che il rapporto CD4/CD8 debba essere valutato congiuntamente alla conta assoluta dei T CD4+ [AII].

Sebbene la conta delle cellule T CD4+ sia ancora il marcatore clinico più rilevante, anche in relazione alle indicazioni delle linee guida che suggeriscono un inizio del trattamento sempre più precoce, l'impatto clinico del loro monitoraggio in pazienti con un sistema immunitario conservato, caratterizzato quindi da conte di cellule T CD4+ elevate, e soppressione virologica persistente, è stato recentemente messo in discussione. Un studio retrospettivo in 1820 pazienti in cART con viremia non rilevabile ha dimostrato che pazienti con CD4 > 300 cellule/μl hanno una probabilità > 99% di mantenere conte > 200 cellule/μl [9]. L'utilità di un loro frequente monitoraggio viene, dunque, posta in discussione anche in pazienti con immuno-ricostituzione inadeguata, per i quali non vi è accordo circa l'utilità di modificare la cART e/o di associare terapie adiuvanti. Da ultimo, recenti dati di costo-efficacia hanno mostrato che il loro monitoraggio sembra essere economicamente meno vantaggioso rispetto al monitoraggio virologico [10,11].

In pazienti clinicamente stabili con viremia persistentemente soppressa ed alte conte di cellule T CD4+, la frequenza della misurazione della conta CD4+ può essere ridotta senza alcun rischio aggiuntivo per il paziente [BIII].

Tabella 1 - Raccomandazioni sulla frequenza del monitoraggio della conta delle cellule T CD4+.

CONTESTO CLINICO	FREQUENZA DELLA MISURAZIONE DELLA CONTA CD4+	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Prima di iniziare la cART	- Alla presa in carico del paziente - Se la terapia viene differita: ogni 3 mesi per CD4+ < 200-300 cellule/μL, ogni 6 mesi per CD4+ > 300/μL	[AI] [AIII]	[2,3]
Dopo l'inizio della cART	A 3 mesi dopo l'inizio della terapia	[AIII]	
Dopo modificazione della cART per fallimento virologico	Ogni 1-3 mesi	[AIII]	
Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppresso, T CD4+ stabilmente 300-500/μL)	Ogni 4-6 mesi	[BII]	[7-9]
Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppresso, T CD4+ > 500/μL)	Ogni 6-12 mesi*	[BII]	[7-9]
*La frequenza delle determinazioni della conta delle cellule CD4+ deve comunque tenere presente le condizioni generali del paziente e la stabilità del quadro clinico.			

Marcatori aggiuntivi di alterazione dell'immunità cellulo-mediata

Da alcuni anni si discute sulla possibilità di utilizzare marcatori immunologici aggiuntivi che possano affiancare la quantificazione delle cellule T CD4+. In considerazione del ruolo patogenetico dell'iperattivazione immune nella storia naturale dell'infezione da HIV-1 [10-12], l'attenzione è volta all'identificazione di marcatori di immunoattivazione ed infiammazione che possano meglio rappresentare il danno immunologico e gli effetti della terapia sul recupero immunologico.

Va sottolineato che, sebbene alcuni marcatori si siano dimostrati efficaci nella caratterizzazione di aspetti patogenetici dell'infezione da HIV, al momento un loro utilizzo clinico su larga scala non è supportato da risultati che possano in qualche modo influenzare eventuali scelte o strategie terapeutiche [BIII] (Tabella 2). E' auspicabile una più dettagliata comprensione del ruolo che tali marcatori svolgono nel monitoraggio clinico-immunologico di pazienti con cellule T CD4+ stabilmente elevati e HIV-RNA stabilmente soppresso.

Tabella 2 - Marcatori plasmatici di infiammazione/attivazione immune testati in studi caso-controllo e di coorte, relativo outcome clinico e referenze.

MARCATORE IMMUNOLOGICO	OUTCOME CLINICO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Attivazione T-linfocitaria (CD4/CD45/CD8/CD38; CD8/CD38; CD8/CD38/HLA-DR). HIV-2: CD4/HLA-DR.	Recupero T CD4+, morte, eventi non-AIDS.	[CII]	[12,13]
Neopterin, b2-microglobulina, usPCR, IL-6, amiloide A e amiloide P, IgA, IL-10, sIL-2r, MCP-1, M-CSF, MMP-1, selectina-E, sICAM-1, TNF-a, TNF-b, TNF-R75, sCD14, D-dimero, IgG anti-CMV, I-FABP, zonulina, rapporto chinurenina/triptofano.	Mortalità per ogni causa.	[CII]	[14-19]

Neopterin, b2-microglobulina, PCR, IL-6, amiloide A e amiloide P, IgA, IL-10, sIL-2r, MCP-1, M-CSF, MMP-2, GSH, APO-1/FAS, TNF-a, TNF-b, TNF-R75, TNF-R55.	AIDS.	[CII]	[14-16]
Neopterin, PCR, IL-6, sCD27, sCD40L, TNF-RI, TNF-RII, IFN-a, sCD14, LPS.	AIDS o morte.	[CII]	[15,16,18,19,20,21,22]
sCD14, IL-6, IP-10, sTNR-I/II, D-dimero, rapporto chinurenina/triptofano, sCD163.	Eventi cardiovascolari e/o eventi non-AIDS.	[CII]	[18,19,23,24]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163(18):2187-2195.
- Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A, Marchetti G. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis* 2009; 48(3):328-337.
- Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Smith C, Bogner JR, Lacombe K, et al. Estimated average annual rate of change of CD4(+) T-cell counts in patients on combination antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010; 15(4):563-570.
- Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count \geq 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013; 57(7):1038-1047.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, 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(9428):51-62.
- ourlay AJ, van Tienen C, Dave SS, Vincent T, Rowland-Jones SL, Glynn JR, et al. Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. *Int J Infect Dis* 2012; 16(5):e337-343.
- Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* 2014; 10(5):e1004078.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte A, Uberti-Foppa C, Antinori A, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008; 22(18):2461-2469.
- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts \geq 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis* 2013; 56(9):1340-1343.
- Kahn JG, Marseille EA. Viral load monitoring for antiretroviral therapy in resource-poor settings: an evolving role. *AIDS* 2013; 27(9):1509-1511.
- Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med* 2013; 173(18):1746-1748.
- Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25(17):2123-2131.
- Glencross DK, Janosy G, Coetzee LM, Lawrie D, Scott LE, Sanne I, et al. CD8/CD38 activation yields important clinical information of effective antiretroviral therapy: findings from the first year of the CIPRA-SA cohort. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74 Suppl 1:S131-140.
- Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5(10):e203.
- Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* 2011; 203(6):780-790.
- Ostrowski SR, Piironen T, Hoyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(1):23-31.
- Goicoechea M, Smith DM, Liu L, May S, Tenorio AR, Ignacio CC, et al. Determinants of CD4+ T cell recovery during suppressive antiretroviral therapy: association of immune activation, T cell maturation markers, and cellular HIV-1 DNA. *J Infect Dis* 2006; 194(1):29-37.
- Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2014; 210(8):1248-1259.
- Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis* 2014; 210(8):1228-1238.
- Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, Fahey JL, Johnston DM, Schock BR, et al. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6):853-858.
- Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. *AIDS* 2011; 25(11):1385-1394.
- Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2012; 206(10):1558-1567.
- Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, DeLely ME, Preffer F, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2011; 204(8):1227-1236.
- Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(9):578-589.

PERCHÈ E QUANDO INIZIARE

Il panel suggerisce una forte raccomandazione a iniziare la cART a tutte le persone con infezione da HIV [A].

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è da correlare a molteplici fattori che riguardano sia la salute della persona con HIV, a breve e a lungo termine, sia il ruolo della cART nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa, mirante anche a contenere l'epidemia (TasP, Treatment as Prevention).

Effetti della cART sulla salute della persona con HIV

Gli studi START e il Temprano [1,2] indicano chiaramente che la cART è associata a un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte anche in soggetti con linfociti T CD4+ > 500 cellule/mL. La cART, deve pertanto

essere iniziata in tutti i soggetti inclusi quelli diagnosticati durante l'infezione acuta [3], tenuto conto dell'elevata possibilità di trasmissione durante questa fase dell'infezione [4] e anche nei cosiddetti *élite HIV controllers*, in quanto questi ultimi presentano un numero maggiore di eventi clinici rispetto ai soggetti in terapia antiretrovirale [5,6].

L'inizio della terapia antiretrovirale, specialmente se in presenza di un numero elevato di linfociti T CD4+ (es. > 500 cellule/mL), non può prescindere da un'adeguata informazione e preparazione del paziente in rapporto sia ai potenziali benefici (migliore recupero immunologico, riduzione del rischio di progressione clinica, riduzione della probabilità di trasmissione al partner sieronegativo), sia ai rischi a lungo termine connessi ad un'assunzione che al momento deve essere considerata cronica (potenziali tossicità croniche dei farmaci, difetti di aderenza al trattamento).

Effetti della cART assunta da persone con HIV su persone non infette

I dati conclusivi dello Studio HTPN052, unico studio randomizzato e controllato, hanno confermato a dieci anni una riduzione della trasmissione dell'infezione del 93% [7]. Ad ulteriore conferma i risultati dello studio PARTNER hanno dimostrato l'assenza di trasmissione di HIV in coppie discordanti sia eterosessuali sia, anche se in misura meno definitiva omosessuali in presenza di una viremia plasmatica non rilevabile [8]. Va tuttavia segnalato come i rapporti sessuali non protetti costituiscano un fattore di rischio per l'acquisizione di altre patologie sessualmente trasmesse.

Per evitare la trasmissione di HCV al partner, questo panel raccomanda comunque l'uso del profilattico in caso di rapporti anali in soggetti con co-infezione HIV/HCV [AIII] [9].

Per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale in presenza di specifiche infezioni opportunistiche, il trattamento è sempre fortemente raccomandato [A]. Tuttavia, si ritiene di dover differenziare la tempistica di inizio della terapia, in rapporto alle caratteristiche dell'infezione opportunistica in atto (Tabella 1). Infatti, in presenza di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostruzione o IRIS - quali meningite criptococcica o infezioni da micobatteri atipici, malattia da *Cytomegalovirus* - sembra più opportuno un inizio della terapia antiretrovirale più tardivo, in genere al termine della fase di induzione della terapia per l'infezione opportunistica.

Tabella 1 - Indicazioni per la tempistica di inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con AIDS o con neoplasie non-AIDS definienti (il trattamento è sempre fortemente raccomandato [A]).

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Encefalopatia da HIV; Wasting sindrome; Enteriti da <i>Cryptosporidium</i> o <i>Microsporidia</i>	Immediato.	[AII]	[1-3]
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-PCP.	[AI]	[4]
Tubercolosi attiva	<ul style="list-style-type: none"> Se T CD4+ < 50 cellule/μL: a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare. Se T CD4+ > 50 cellule/μL: a 2-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare. 	[AI] [AI]	[5-9]
Meningite tubercolare	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[10]
Meningite criptococcica	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[11-14]
Malattia da micobatteri atipici	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica.	[CIII]	[15,16]
Malattia da CMV	Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV.	[AIII]	[4]
Pazienti affetti da neoplasie	Immediato e concomitante a chemioterapia.	[AII]	[17-21]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.*;2015; 373(9):795-807
- Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.*; 2015; 373(9):808-22
- Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. SPARTAC Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2013;368(3):207-17.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al. High rates of forward transmission events after acute/ early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007; 195:951-959.
- Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, et al. Analysis of Non-AIDS-defining events in HIV controllers. *Clin Infect Dis* 2016;62:1304-1309.
- Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis* 2015;211:1692-1702.
- M. Cohen, Y. Chen, M. McCauley Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-839.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun Y, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-181.
- Foster A, Gaisa M, Hijdra RM, Jacobson K, Turner S, Morey T, and Fierer DS, Rectal Shedding of HCV in HIV/HCV co-infected Men 66th Annual Meeting of the AASLD, 2015.

Tempistica per l'inizio cART in soggetti con AIDS o con neoplasie non-AIDS definienti (Tab. 1)

- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;351:256-61.
- Foudraine NA, Weverling GJ, van Gool T, Roos MT, de Wolf F, Koopmans PP, van den Broek PJ, Meenhorst PL, van Leeuwen R, Lange JM, Reiss P. Improvement of chronic diarrhea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:35-41.
- Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-4.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-1501.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1471-1481.
- Havir DV, Kendall MA, Iye P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
- Wondwossen Amogne, Getachew Aderaye, Abiy Habtewold, et al. Efficacy and Safety of Antiretroviral Therapy Initiated One Week after Tuberculosis Therapy in Patients with CD4 Counts < 200 Cells/ μ L: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE* 10(5): e0122587. doi:10.1371/journal.pone.0122587
- Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-1383
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(11): 50: 1532-8.
- Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. for the COAT Trial Team* Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis *N Engl J Med* 2014;370:2487-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1312884
- Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:130-134.
- Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013 ;(8):1165-73.
- Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1483-1497.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
- Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res*. 2009;7:634-8.
- Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist*. 2005;10(6):412-26.
- Berretta M, Lleshi A, Cappellani A, Bearz A, Spina M, Talamini R, Cacopardo B, Nunnari G, Montesarchio V, Izzi I, Lanzafame M, Nasti G, Basile F, Berretta S, Fischella R, Schiantarelli C C, Garlassi E, Ridolfo A, Guella L, Tirelli U. Oxaliplatin Based Chemotherapy and Concomitant Highly Active Antiretroviral Therapy in the Treatment of 24 Patients with Colorectal Cancer and HIV Infection. *Curr HIV Res*. 2010;8:218-22.
- Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:445-54.
- Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72:10-20.

COME INIZIARE

Il principale obiettivo dell'inizio della cART nella persona con HIV è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione e migliorare, in conseguenza, la qualità della vita dell'individuo. E' la soppressione virologica plasmatica (non rilevabilità di HIV-RNA) entro 3-6 mesi derivante dall'inizio del trattamento assunto secondo prescrizione che ne consente il raggiungimento e che, al contempo, comporta un recupero dell'assetto immunologico del paziente, una riduzione dei livelli di infiammazione cronica e delle complicanze ad essa associate. Parimenti, sono esiti di rilevanza socio-sanitaria di tale importanza da configurarsi quali obiettivi a pieno titolo da perseguire: il raggiungimento della non rilevabilità di HIV-RNA, la conseguente riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione, il possibile contenimento dell'epidemia che ne deriva e "l'effetto (auto)de-stigmatizzante" per le persone con HIV potenzialmente associato a questi risultati.

La terapia anti-HIV nel paziente naïve deve essere di norma una terapia *di combinazione*: si dovrà scegliere, dunque, un'associazione di farmaci antiretrovirali detta *regime terapeutico*. E', infatti, sui regimi che in sostanza si basano gli studi clinici presenti in letteratura. La scelta, tuttavia, deve tenere in considerazione anche i dati disponibili derivanti dalle caratteristiche delle singole molecole.

Ricordando che una qualunque terapia prescritta è tanto più efficace quanto più è in grado di interpretare le *necessità cliniche e non cliniche* del singolo, si dovranno considerare nella scelta del regime d'esordio i fattori riportati in Tabella 1.

Tabella 1 - Fattori da considerare nella scelta del regime iniziale.

TIPOLOGIA	FATTORI
Correlati a farmaci e combinazioni	<ul style="list-style-type: none"> Efficacia virologica. Efficacia immunologica. Compattezza/convenienza. Tossicità e tollerabilità. Potenziati interazioni tra farmaci. Barriera genetica.

	<ul style="list-style-type: none"> • Esteso impiego clinico.
Clinici/diagnostici	<ul style="list-style-type: none"> • Condizione clinica AIDS definente e/o altre condizioni. • Valore della carica virale plasmatica. • Eventuale presenza di resistenza virale trasmessa. • Presenza/assenza di HLA-B*5701.
Non clinici	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della preparazione del paziente all'inizio del trattamento. • Particolari contesti di popolazione. • Particolari contesti di condizione.
Nota: molti degli argomenti qui enunciati sinteticamente trovano trattazione in specifiche parti delle LG.	

La sorveglianza clinica per potenziali effetti avversi dei farmaci e dei regimi utilizzati è particolarmente indicata nella terapia d'esordio, non solamente per ragioni legate alla gestione clinica dell'eventuale episodio di intolleranza/tossicità, ma anche perché l'attenzione dedicata al paziente specialmente nei primi periodi di assunzione contribuirà a costruire e consolidare un rapporto medico-paziente fiduciario, essendo la comunicazione tra i due attori una componente essenziale per il successo della cura e del percorso terapeutico.

Visto il prolungato tempo di cura che, allo stato attuale, le persone sieropositive in terapia devono affrontare, nella scelta del regime iniziale è possibile, in generale, considerare un criterio di *induzione terapeutica* assolto dal primo regime (che mira a rispondere con decisione agli obiettivi prima enunciati) e a seguire un regime di *mantenimento*, sovente ottimizzato, pensato al fine di rispondere meglio alle necessità cliniche e non cliniche del paziente varianti nel tempo (vedi capitolo specifico).

Infine, in accordo con l'indicazione al trattamento dell'*infezione acuta o recente* (recente: da intendersi entro i sei mesi dal possibile episodio a rischio o sindrome retrovirale acuta - vedi parte delle Linee Guida "Perché e Quando iniziare"), si evidenzia che esso deve prevedere l'utilizzo di un regime a scelta tra quelli raccomandati in soggetti con alta viremia (HIV-RNA > 100.000 copie/mL) [AII]. Sebbene non vi siano evidenze sperimentali al riguardo, lo specialista, nei casi di viremia particolarmente elevata (HIV-RNA >500.000 copie/mL), potrà privilegiare regimi dotati di una potente e più rapida azione di abbattimento della carica virale [CII]. Pur avendo due differenti studi clinici [1,2] escluso un beneficio di efficacia di regimi con più di tre farmaci nell'infezione acuta o recente, vista la necessità in tali pazienti di ottenere un rapido abbattimento della carica virale e di disporre di farmaci ad elevata barriera genetica (in rapporto alla necessità di iniziare il trattamento immediatamente dopo la diagnosi, anche in assenza di un risultato del test di resistenza), può essere preso in considerazione l'impiego transitorio di 4 farmaci, combinando classi a maggiore rapidità di risposta virologica (es. INI) e classi con elevata barriera genetica (es. IP) [CIII]. La stessa strategia di inizio ART può anche essere presa in considerazione nel paziente cronico, esclusivamente in quelle rare eventualità in cui, in presenza di valori di viremia particolarmente elevati al basale (HIV-RNA >500.000 copie/mL), non sia possibile attendere il risultato del test di resistenza prima di intraprendere il trattamento [CIII]. Tuttavia, sia nell'infezione acuta come in quella cronica, non appena ottenuto il risultato del test di resistenza si raccomanda di proseguire una terapia standard a 3 farmaci [AIII].

Classificazione dei regimi nella cART iniziale e rispettiva forza di raccomandazione

Regimi raccomandati in tutte le condizioni (Tabella 2a) [A] - Nell'insieme devono soddisfare tutti i seguenti criteri:

1. Avere convincenti prove di efficacia attraverso studi clinici randomizzati controllati, adeguati per qualità, numerosità, caratteristiche del gruppo di controllo. In particolare, non devono avere dimostrato inferiorità nei confronti di un regime raccomandato e rispettare almeno una delle seguenti condizioni:
 - 1a) Avere almeno una dimostrazione di superiorità rispetto a un regime alternativo;
 - 1b) Avere dimostrati vantaggi in termini di tollerabilità in associazione a non inferiorità nei confronti di un regime raccomandato.
2. Avere un favorevole profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza;
3. Avere un impiego clinico considerato 'sufficientemente consolidato' in base al numero e alla durata degli studi clinici, o ai dati da studi osservazionali, o alla pratica clinica successiva all'immissione in commercio.

Regimi raccomandati solo in particolari condizioni (Tabella 2a) [A] – Sono regimi che, anche se non soddisfano tutti i criteri stabiliti nei punti precedenti, in presenza di specifiche condizioni sono da considerare raccomandati, in rapporto a dimostrati vantaggi in termini di efficacia, barriera genetica, tollerabilità e sicurezza.

Regimi alternativi (Tabella 2b) [B] - Soddisfano i criteri dei *raccomandati* solo parzialmente:

- Perché difettano nella qualità e quantità dell'evidenza di efficacia;
- Perché difettano nelle caratteristiche di accettabilità, tollerabilità, sicurezza;

- Perché hanno dimostrato una inferiorità ad uno dei regimi raccomandati.

Esistono singoli pazienti posti in trattamento in passato con regimi non compresi tra quelli raccomandati o alternativi attuali che tollerano però perfettamente tali terapie. In queste singole situazioni non è indispensabile modificare la terapia per ottemperare alle attuali indicazioni sulla prima linea terapeutica.

I dati di letteratura riportano quasi esclusivamente i risultati ottenuti con un'associazione di farmaci composta da un *backbone* di due nucleos(t)idici (NRTI) e da un *terzo farmaco*, differenziando la scelta nella maggior parte dei casi in base alla carica virale plasmatica al basale (HIV-RNA).

Backbone nucleos(t)idico (NRTI) – TDF/FTC e ABC/3TC sono i due backbone co-formulati a somministrazione una volta al dì (QD) considerati oggi lo *standard of care* degli NRTI. Gli studi di confronto tra le due combinazioni, in assenza dell'allele HLA-B*5701, consentono di sostenere che, al di sotto delle 100.000 copie/mL di carica virale al basale essi siano entrambi proponibili come componenti di regimi raccomandati. Al di sopra delle 100.000 copie/mL, il backbone ABC/3TC, se combinato a DTG ha mostrato piena efficacia. Se associato a RAL, ABC/3TC ha mostrato un'efficacia simile a TDF/FTC, anche se in un solo studio, non disegnato per confrontare l'efficacia del backbone nucleosidico, e con una potenza limitata per un'analisi di sottogruppo. Per tale motivo, ABC/3TC è da considerare backbone nucleosidico raccomandato solo nella associazione con DTG. Comunque, al di sotto delle 100.000 copie/mL, anche il backbone ABC/3TC consente di formare regimi soddisfacenti con la maggior parte dei terzi farmaci raccomandati o alternativi.

Il profilo di tollerabilità per entrambi i backbone è giudicato complessivamente favorevole, con le diversità di profilo e le criticità segnalate nella parte delle Linee Guida dedicata. Tenofovir alafenamide (TAF), autorizzato per la commercializzazione in Europa, anche se non ancora rimborsabile in Italia, ha mostrato pari efficacia ed un migliore profilo di tossicità renale e ossea rispetto a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) [3]. Le combinazioni a dose fissa contenenti TAF (EVG/COBI/FTC/TAF; FTC/TAF/RPV e FTC/TAF) che si renderanno disponibili alla commercializzazione ed al rimborso nei prossimi mesi sono pertanto da ritenersi preferibili alle pari combinazioni basate su TDF, soprattutto in soggetti a rischio di tossicità renale e ossea, o in terapia con IP+booster, salvo che ci sia la necessità di co-somministrare rifampicina o altri induttori della P-gp [4-7] [AI per EVG/COBI/FTC/TAF, AI per FTC/TAF e per FTC/TAF/RPV].

Terzo farmaco - Con l'eccezione di uno studio di non inferiorità [8,9] tra DTG e RAL, non esistono confronti diretti per i farmaci raccomandati in tutte le condizioni (Tabella 2a). Tutti questi farmaci, tuttavia, hanno dimostrato superiorità in almeno un trial di confronto con uno o più dei farmaci alternativi [8-14]. RAL, EVG/COBI, DTG sono i terzi farmaci che, quando associati al backbone TDF/FTC in soggetti che al basale presentano sia valori superiori che inferiori alle 100.000 copie/mL compongono regimi pienamente soddisfacenti. EVG/COBI co-formulato con TAF/FTC ha mostrato non-inferiorità ed un migliore profilo di tossicità ossea e renale rispetto a EVG/COBI/TDF/FTC [15]. Per quanto riguarda DTG anche l'associazione con ABC/3TC è utilizzabile a pieno titolo indipendentemente dal livello di viremia al basale.

Con una viremia <100.000 copie/mL al basale, è anche indicato utilizzare RPV, in associazione a TDF/FTC, che in questo strato di viremia ha mostrato superiorità quando co-formulato in una singola compressa, nei confronti di EFV co-formulato in una singola compressa sempre con TDF/FTC [16]. D'altro canto l'associazione di RPV con ABC/3TC, a causa di dati molto limitati e dell'assenza di studi specifici, è da considerare come opzionale.

EFV, ATV+r, DRV+r, soprattutto quando confrontati con la nuova classe degli INI, hanno presentato un complessivo profilo di tollerabilità/tossicità a breve/medio termine più sfavorevole [8-14] in grado di condizionare un risultato di inferiorità; per tale ragione i regimi contenenti questi farmaci sono da considerarsi alternativi (Tabella 2b). Tuttavia, diverse criticità residuano dall'analisi degli studi che hanno determinato risultati di superiorità di regimi contenenti INI rispetto a regimi contenenti ATV+r o DRV+r [11,13,17]. Nello studio ACTG5257 la superiorità di RAL nei confronti di ATV+r e DRV+r, quando combinati con TDF/FTC, è stata dimostrata solo nella *overall response* (*end point* composito). Non vi è differenza tra ATV+r e RAL in termini di risposta virologica, e DRV+r, nel confronto con RAL, pur mostrando una risposta virologica inferiore, ha fatto registrare una minor incidenza di mutazioni associate a resistenza. Nello stesso studio non sono state inoltre osservate differenze di incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 nei pazienti randomizzati a RAL o DRV+r [11]. Nello studio FLAMINGO, pur essendo stata dimostrata la superiorità di DTG rispetto a DRV+r, non vi è stata differenza nel tasso di fallimento virologico [13]. Nello studio randomizzato ARIA, effettuato in sole donne, DTG co-formulato con ABC/3TC ha dimostrato una efficacia complessiva superiore rispetto ad ATV/r + TDF/FTC, anche per quanto riguarda i fallimenti virologici. [14] La superiorità di EVG/COBI/TDF/FTC rispetto ad ATV+r + TDF/FTC è stata

dimostrata solo in uno studio randomizzato condotto nella sola popolazione femminile [17], a fronte di una dimostrata non-inferiorità nello studio di confronto nell'intera popolazione [18].

Inoltre, ATV+r e DRV+r, quando combinati con TDF/FTC, costituiscono delle opzioni necessarie in caso di presenza di condizioni non favorevoli all'aderenza, e quando sia indicato iniziare il trattamento anche prima della disponibilità del test di resistenza. Per tutto l'insieme di tali considerazioni, in condizioni potenzialmente critiche quali quelle caratterizzate da condizioni non favorevoli all'aderenza o in assenza di test di resistenza, i regimi basati su ATV+r e DRV+r (quando combinati a TDF/FTC), sono da considerare raccomandati [A], in base alle superiori caratteristiche di barriera genetica rispetto ad altre classi, e alla capacità di proteggere dal rischio di selezionare mutazioni associate a resistenza (Tabella 2a). In tutte le altre condizioni standard di inizio del trattamento sono invece da considerare alternativi [B] rispetto ai regimi contenenti INI, in primo luogo per un più sfavorevole profilo di tollerabilità. In ogni caso, in base alle caratteristiche individuali dei pazienti, regimi classificati come alternativi possono essere considerati come ottimali per alcuni pazienti.

I regimi *NRTI-sparing* presentano criticità per la presenza di dati ancora limitati e non sono da considerare al momento come raccomandati. Tuttavia, il regime di associazione DRV/r + RAL ha dimostrato la non-inferiorità rispetto a DRV+r + TDF/FTC in uno studio con un campione molto ampio, anche se i pazienti che iniziavano con T CD4+ < 200 cellule/μL presentavano un maggiore rischio di fallimento, e i pazienti con viremia al basale > 100.000 copie/mL avevano una tendenza ad un più frequente fallimento virologico [19]. In base a tali risultati, l'associazione DRV+r + RAL è da considerare come alternativa, nei pazienti con T CD4+ >200 cellule/μL e HIV-RNA < 100.000 copie/mL, laddove sia necessario non comprendere né TDF né ABV nel regime di trattamento (Tabella 2b).

Si è inoltre deciso di non contemplare tra i regimi d'esordio quelli comprendenti EFV in associazione con ABC/3TC in soggetti con viremia plasmatica ≥100.000 copie/mL, per il maggior rischio di fallimento virologico [20,40,41].

Potenziatore (ovvero, Enhancer, booster) - La Commissione Europea ha autorizzato l'utilizzo di COBI come potenziatore di ATV e DRV [21]. ATV+COBI, se associato a TDF/FTC, si è dimostrato non-inferiore ad ATV+r, indipendentemente dalla viremia al basale [22,23]. Lo studio tuttavia arruolava solo pazienti con eGFR ≥70 ml/min l'analisi a 144 settimane non ha mostrato un incremento della tossicità renale con questa associazione. Per quanto riguarda DRV/COBI, oltre alle dimostrazioni di bioequivalenza, uno studio di fase IIIb in associazione con TDF/FTC in pazienti con eGFR ≥ 80 ml/min, ben dimensionato sia pure non controllato, mostra un tasso di risposta simile a quello osservato negli studi con DRV/r [68]; inoltre DRV/COBI/FTC/TAF è stato testato in uno studio randomizzato (fase II) verso DRV + COBI + FTC/TDF separati mostrando buoni tassi di risposta [24]. Pur se gli studi clinici di confronto tra ATV/COBI o DRV/COBI verso altri terzi farmaci sono molto limitati, avendo tali combinazioni convincenti dimostrazioni di bioequivalenza rispetto alle associazioni ATV+r e DRV+r e potenziali vantaggi di co-formulazione e convenienza, si ritiene che siano clinicamente comparabili e quindi utilizzabili in modo indifferente rispetto agli stessi farmaci potenziati con ritonavir (Tabella 2a e Tabella 2b), ad eccezione del loro utilizzo in gravidanza al momento non raccomandato per la presenza di COBI.

Recentemente le autorità regolatorie europee hanno espresso parere favorevole all'approvazione di EVG/COBI/FTC/TAF in singola compressa, sulla base di due studi di fase III di confronto con EVG/COBI/FTC/TDF in singola compressa in pazienti con eGFR ≥50 ml/min che dimostrano la non inferiorità in termini di efficacia ed un miglior profilo di tossicità ossea e renale della co-formulazione contenente TAF [6].

Le Tabelle 2a, 2b di seguito riportate, che contengono anche i riferimenti bibliografici degli studi, forniscono il quadro sintetico di quanto esposto. Per i suggerimenti in particolari condizioni (popolazioni speciali, comorbidità, terapie concomitanti) si fa riferimento ai capitoli specifici.

Tabella 2a - Regimi raccomandati per l'inizio della cART.

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<i>Regimi raccomandati</i>		
TDF/FTC+RAL	[A]	[8-11,25]
TAF/FTC+RAL	[AII]	[3-5, 8-11,25]
TDF/FTC/EVG/COBI	[A]	[17,18,26-28]
TAF/FTC/EVG/COBI	[A]	[3, 6]
TDF/FTC+DTG	[A]	[8,9,13]
TAF/FTC+DTG	[AII]	[3-5, 8,9,13]
ABC/3TC+DTG	[A]	[8,9,12,13]
ABC/3TC/DTG	[A]	[8,9,12,13,30]
TDF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/μL)	[A]	[16,31-33]
TAF/FTC/RPV	[AII]	[3-5, 16,31-33]

(in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/μL)		
Regimi raccomandati in particolari condizioni		
TDF/FTC+ATV+r o TDF/FTC+DRV+r (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[11,13,18,22,24,27,35-37]
TAF/FTC+ATV+r o TAF/FTC+DRV+r (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[11,13,18,22,24,27,29,34-37]
TDF/FTC+ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/COBI (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[23,38]
TAF/FTC+ATV/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[23,38]
<ul style="list-style-type: none"> I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa relativamente agli NRTI ed agli NNRTI. ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR > 50 ml/min TAF/FTC da considerare, una volta disponibile, come il sostituto di scelta per i regimi contenenti TDF/FTC. TAF/FTC utilizzabile con eGFR > 30 ml/min. I regimi contenenti TDF/FTC + ATV+r o ATV/COBI o DRV+r o DRV/COBI sono da considerare raccomandati [AII] solo nelle condizioni specifiche riportate. In tutte le altre condizioni vengono considerati alternativi [BI]. DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. Il regime contenente TDF/FTC/FPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. TAF/FTC/FPV utilizzabile con eGFR > 30 ml/min I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. 		
"r" = co-formulato; "+" = non co-formulato.		

Tabella 2b - Regimi alternativi. I regimi alternativi sono da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa (in particolare resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza).

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
TDF/FTC/EFV oppure TDF/FTC+ EFV	[BI]	[10,12,16,20,25,26,28,31-33,39-41,42-46]
TAF/FTC+EFV	[BII]	[3-5, 10,12,16,20,25,26,28,31-33,39-46]
ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BI]	[20,36,40,41]
ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BI]	[36,40,41]
ABC/3TC+ATV/COBI (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[BIII]	[36,40,41]
ABC/3TC+DRV+r	[BII]	[13]
ABC/3TC+DRV/COBI	[BIII]	[13,15]
ABC/3TC+RAL	[BII]	[8,9]
DRV+r + RAL (se T CD4+ > 200 cellule/ μ L; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 cp/mL)	[BI]	[19]
<ul style="list-style-type: none"> I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI. Il dosaggio standard di EFV è di 600 mg QD. In associazione con TDF/FTC il dosaggio <i>off label</i> di 400 mg QD ha mostrato la non inferiorità rispetto al dosaggio standard. ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. 		
"r" = co-formulato; "+" = non co-formulato; "r" = RTV come booster.		

Le evidenze da Trial Clinici Randomizzati (RCT) che costituiscono la base della forza della raccomandazione e del livello dell'evidenza, nonché i vantaggi e gli svantaggi dei farmaci e delle combinazioni dei regimi raccomandati in base ai dati di tollerabilità e tossicità, interazioni farmacologiche, formulazione e posologia, costo, sono riportati nelle Tabella 3a e 3b.

Tabella 3a - Evidenze da trial clinici randomizzati (RCT), vantaggi e svantaggi dei componenti della terapia antiretrovirale raccomandata come terapia di prima linea.

Classe di ARV	Farmaco(i)	Evidenza di efficacia da RCT	Vantaggi	Svantaggi
N(t)RTI (due farmaci come backbone)	ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato in studi di confronto verso TDF/FTC solo in associazione con EFV, ATV/r, DTG. Inferiore a TDF/FTC quando associato a ATV/r e EFV in pazienti con HIV-RNA al basale \geq 100.000 cp/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Co-formulato, in STR con DTG. Da assumersi con o senza cibo. Non evidenza di 	<ul style="list-style-type: none"> ABC, causa rischio HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. ABC è stato associato a eventi CVD in alcuni studi osservazionali. Tali dati non sono stati confermati in altri studi e

		<p>[20,40,41].</p> <ul style="list-style-type: none"> Confrontabile a TDF/FTC, in associazione a RAL e DRV/r solo in sottogruppi di RCT [8,9,13]. Dati limitati per l'associazione con RPV [47]. Efficacia superiore a TDF/FTC (combinato a EFV) quando associato a DTG [12]. 	<p>nefrotossicità [20,36].</p> <ul style="list-style-type: none"> ABC e 3TC disponibili, solo separatamente, anche come farmaci generici (ma con più elevato numero di compresse/die). 	<p>meta-analisi da RCT [48-52].</p>
	TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato come standard NRTI backbone con tutti i regimi raccomandati. Unico NRTI backbone raccomandato in associazione a RPV e EVG/COBI. Efficacia superiore ad ABC/3TC in associazione a EFV e ATV/r con viremie al basale >100.000 cp/mL [20,40,41]. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Disponibile in co-formulazione, e in STR con EFV, RPV, EVG/COBI. Da assumersi con o senza cibo. Attivo contro HBV. Raccomandato in caso di pazienti HIV/HBV coinfezti rispetto al solo 3TC. 	<ul style="list-style-type: none"> Associato a un più elevato rischio di insufficienza renale e di disfunzione tubulare renale [53-55]. L'associazione con PI/r e COBI può aumentare tale rischio [18,27,56-59]. Più elevato rischio di riduzione della BMD che con ABC/3TC [60,61].
	TAF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato con il solo EVG/COBI (in STR) e, in fase II, con DRV/COBI (in STR). Efficacia non inferiore a TDF/FTC nelle combinazioni sopra citate. Sperimentato come TAF/FTC co-formulato associato ad altro terzo farmaco (efavirenz, ATV/r) ma solo in studi di switch 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Disponibile in STR con EVG/COBI e RPV ed in backbone co-formulato Da assumersi con o senza cibo. Attivo contro HBV. Tossicità renale ed ossea inferiore rispetto a TDF/FTC. 	<ul style="list-style-type: none"> Dati di efficacia e tollerabilità meno consolidati rispetto agli altri backbone.
NNRTI	RPV	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC. Dati limitati in associazione ad ABC/3TC. Sperimentato in studi di confronto solo verso EFV. Non-inferiore a EFV (campione intero in studio), ma inferiore a EFV nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL, con un più elevato rischio di resistenza [31,32,45,47,62,63]. In STR con TDF/FTC, non-inferiore a EFV nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL, e superiore in quelli con viremia al basale < 100.000 cp/mL [16,33]. Approvato per l'uso nel naïve solo in pazienti con viremia al basale < 100.000 cp/mL e non raccomandato se T CD4+ <200 c/μL a causa di più alta percentuale di fallimenti virologici e resistenza. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Co-formulato con TDF/FTC e con TAF/FTC. Buona tollerabilità rispetto alla maggior parte degli altri farmaci anchor. Minori effetti neuropsichiatrici (vertigine, disturbi del sonno), rash cutaneo e dislipidemia rispetto a EFV [16,31-33,45,47,62,64]. 	<ul style="list-style-type: none"> Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a EFV [31,32,45,47,62,63]. Controindicato in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non agli NNRTI. Possibili interazioni farmacologiche (substrato di CYP3A). Da assumersi con cibo. Controindicato con l'utilizzo di inibitori di pompa protonica e da usare con cautela con H2 antagonisti. Utilizzare con cautela quando co-somministrato con farmaci che hanno un rischio di aritmia tipo "torsione di punta".
INI	RAL	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto RPV e EVG/COBI. Superiore a EFV nell'osservazione prolungata (non-inferiore all'end point primario a 48 settimane) [10,25]. Equivalente ad ATV/r e DRV/r (superiore a entrambi nell'end point combinato di efficacia e tollerabilità) [11]. Non-inferiore a DTG (intera popolazione in studio), ma inferiore nell'osservazione prolungata (96 settimane) nei pazienti con viremia al basale > 100.000 cp/mL [8,9]. 	<ul style="list-style-type: none"> Miglior profilo di dislipidemia rispetto a PI/r ed EFV [10,25,65]. Minor rischio di riduzione di BMD rispetto ad ATV/r e DRV/r (se associato a TDF) [66]. Da assumersi con o senza cibo. Nessuna interazione CYP3A4-dipendenti. Esperienza clinica prolungata. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione BID [67]. Non disponibile co-formulato con altri ARV. Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC. Dati in associazione ad ABC/3TC in un solo RCT [8,9]. Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a IP/r o DTG [8,9,11]. Riportato un aumento del rischio di elevate creatininchinasi, miopatia e raddomiolisi [68]. Rari casi di reazioni di ipersensibilità (compreso la sindrome di SJ) [69]. Antiacidi contenenti metalli possono diminuirne l'assorbimento. Non somministrare assieme ad antiacidi contenenti cationi polivalenti (es.: Al+++ , Mg++). Somministrare con antiacidi contenenti CaCO3.
INI	EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato in studi di confronto solo verso EFV e ATV/r. Efficacia non-inferiore a EFV [26,28] e ATV/r (associati a TDF/FTC) [18,27]. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Co-formulato in STR con TDF/FTC e con TAF/FTC Miglior profilo di 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibile solo in associazione a TDF/FTC. Non impiegabile con CrCl<70 ml/min Maggior rischio di resistenza al

		<ul style="list-style-type: none"> Efficacia superiore a ATV/r (associato a TDF/FTC) in donne naive [17] 	<p>dislipidemia rispetto a EFV e ATV/r (associati a TDF/FTC) [18,26-28].</p>	<p>fallimento rispetto a IP/r o DTG [18,26-28].</p> <ul style="list-style-type: none"> Da non utilizzare in pazienti con e-GFR <70 mL/min. Aumentato rischio di insufficienza renale e di tubulopatia renale prossimale [18,26-28]. COBI inibisce la secrezione tubulare attiva della creatinina e può aumentare creatinina sierica ed e-GFR, senza ridurre la funzione glomerulare [70]. COBI è un potente inibitore del CYP3A4: possibili interazioni significative con i substrati di CYP3A. L'assorbimento orale può essere ridotto se co-somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti (es.: Al⁺⁺⁺, Mg⁺⁺). Da assumersi con cibo.
	DTG	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto RPV, e EVG/COBI. Efficacia superiore a EFV e DRV/r e ATV/r (nelle donne). (all'end-point primario a 48 settimane) [12,13] Non-inferiore a RAL (intera popolazione in studio), ma superiore nell'osservazione prolungata (96 settimane) nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL [8,9]. Dimostrata efficacia virologica indipendentemente dall'associazione con TDF/FTC o ABC/3TC e dal livello di HIV-RNA al basale. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Co-formulato in STR con ABC/3TC. Minor resistenza al fallimento rispetto a NNRTI e altri INI, confrontabile con IP/r [8,9,24,25]. Buona tollerabilità rispetto alla maggior parte degli altri farmaci anchor. Miglior profilo di dislipidemia rispetto a EFV e DRV/r [12,13]. Da assumersi con o senza cibo. Nessuna interazione CYP3A4-dipendenti. 	<ul style="list-style-type: none"> Inibisce la secrezione renale tubulare della creatinina e può aumentare creatinina sierica ed e-GFR, senza ridurre la funzione glomerulare. L'assorbimento orale può essere ridotto se co-somministrato con prodotti contenenti cationi polivalenti (es.: Al⁺⁺⁺, Ca⁺⁺, o antiacidi contenenti Mg⁺⁺, o compresse multivitaminiche contenenti minerali). Substrato UGB: possibili interazioni.

Tabella 3b - Evidenze da trial clinici randomizzati (RCT), vantaggi e svantaggi dei componenti della terapia antiretrovirale - farmaci alternativi.

Classe di ARV	Farmaco(i)	Evidenza di efficacia da RCT	Vantaggi	Svantaggi
NNRTI	EFV	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto DRV/r. Non-inferiore a RPV, ATV/r, EVG/COBI [26,28,31,32,45,47,62,63]. Superiore a RPV (non STR) se viremia al basale >100.000 c/mL [63]. Inferiore a RAL nell'osservazione prolungata (non-inferiore all'end point primario a 48 settimane) [10,25]. Inferiore a DTG (a 48 settimane) [12]. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Co-formulato con TDF/FTC). Esperienza clinica prolungata. Disponibile in formulazione generica. Non associato a rischio cardiovascolare 	<ul style="list-style-type: none"> Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a IP/r e DTG [12,36,39]. Controindicato in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non agli NNRTI. Associato a un più elevato rischio di malformazioni fetali (difetti tubo neurale) nelle prime 6 settimane di gravidanza , ma studi e meta-analisi recenti hanno stimato tale rischio non superiore a quello di altri farmaci ARV [71,72]. Effetti neurologici e psichiatrici (vertigini e disturbi del sonno) prevalentemente nei primi mesi di trattamento, con possibile persistenza a lungo termine [64]. Associato a depressione (dato non confermato in tutti gli studi), e a un più elevato rischio di tendenze suicidarie in re-analisi da RCT (non confermato da dati di farmacovigilanza) [73,74]. Maggior rischio di dislipidemia rispetto a RPV e INI [10,12,16,25,31-33,45,47,62,63]. Maggior rischio di rash cutaneo rispetto ad altri farmaci anchor [10,12,16,25,31-33,36,39,45,47,62,63]. Possibili interazioni farmacologiche (substrato e induttore di CYP3A4). Da assumersi a stomaco vuoto (il cibo ne aumenta l'assorbimento e le tossicità collegate) e preferibilmente prima di dormire.
IP/r	ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Minor rischio di resistenza al fallimento rispetto a NNRTI, 	<ul style="list-style-type: none"> Non disponibile co-formulato con altri ARV. Iperbilirubinemia indiretta e ittero. Effetti collaterali gastro-intestinali (GI). Più elevato rischio di interruzione per eventi

		<p>raccomandati, eccetto RPV e DTG.</p> <ul style="list-style-type: none"> Non-inferiore a EFV e a EVG/COBI [18,27,36]. Equivalente a DRV/r e RAL [11]. Inferiore nelle donne a EVG/COBI e a ABC/3TC/DTG [14,17]. 	<p>EVG/COBI, RAL [11,18,27,36,41].</p> <ul style="list-style-type: none"> Esperienza clinica prolungata. Disponibile co-formulato con COBI. Non associato a rischio cardiovascolare 	<p>avversi (iperbilirubinemia indiretta, GI) rispetto a DRV/r e RAL [11].</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumentato rischio di litiasi renale e colestasi Aumentato rischio di insufficienza renale e di tubulopatia renale prossimale (se associato a TDF) [18,27,58,59]. Maggior rischio di dislipidemia rispetto a RAL ed EVG/COBI [11,18,27]. Maggior rischio di riduzione della BMD rispetto a RAL (se associato a TDF) [65]. La combinazione con inibitori di pompa protonica e H2 antagonisti può ridurre l'assorbimento di ATV/r. Da assumersi con cibo. <p>Possibili interazioni farmacologiche (inibitore di CYP3A). Inferiore a EVG/COBI nelle donne in associazione con TDF/FTC.</p>
	DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC o TAF/FTC (con cobicistat, in fase II) [7] Dati in associazione ad ABC/3TC in un solo RCT. Sperimentato in studi di confronto solo verso ATV/r, RAL e DTG. Non studi comparativi verso NNRTI. Equivalente ad ATV/r e RAL [11]. Inferiore a DTG (all'end point primario a 48 settimane) [13]. 	<ul style="list-style-type: none"> Assunzione QD. Minor rischio di resistenza al fallimento rispetto a NNRTI e INI (non DTG) [11,29,37]. Minor rischio di interruzione per eventi avversi (iperbilirubinemia indiretta, GI) rispetto ad ATV/r [11]. <p>Esperienza clinica prolungata. Disponibile co-formulato con COBI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Non disponibile co-formulato con altri ARV. Rash cutaneo più frequente che con altri IP/r [29,37]. Effetti collaterali gastrointestinali. Maggior rischio di dislipidemia e di riduzione della BMD rispetto a RAL (se associato a TDF). Da assumersi con cibo. Inibitore del CYP3A4 e substrati: possibili interazioni.

Regime/associazioni/farmaci da non utilizzare

Quanto non esaustivamente riportato in Tabella 4 è stato ricavato da un principio di storia della terapia antiretrovirale, dalla non presenza di dati esaustivi o mancanza di indicazione.

Tabella 4 - Regime/associazioni/farmaci da non utilizzare in terapia d'esordio.

FARMACO/ASSOCIAZIONI	CONSIDERAZIONI
Monoterapia con qualsiasi farmaco o classe	Dati di efficacia negativi.
Regime composto unicamente da 2 NRTI	Ridotta efficacia virologica.
1 NRTI + farmaco di altra classe (eccetto regime 3TC+LPV/r, [48])	Dati di efficacia insufficienti.
ZDV/3TC+ABC	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+TDF	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+ABC+TDF	Ridotta efficacia virologica, maggiore tossicità rispetto a TDF+FTC+EFV.
Combinazione di 3 NRTI	Ridotta efficacia.
ZDV/3TC (come backbone)	Tossicità superiore all'attuale standard of care, efficacia inferiore rispetto a TDF/FTC. Può mantenere un ruolo in gravidanza ed in HAD, in mancanza di alternative.
ABC+ddl (come backbone)	Dati insufficienti, elevata tossicità in associazione con d4T, ddl maggiore tossicità mitocondriale, eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+ddl+3TC.
ABC+TDF (come backbone)	Dati insufficienti (eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+TDF+3TC).
ddl+TDF (come backbone)	Ridotta efficacia virologica con NNRTI. Rapida selezione di resistenza con NNRTI. Scarsa risposta immunologica. Eccessiva tossicità.
ddl	Tossicità eccessiva.
ETR	Dati insufficienti.
ENF	Dati insufficienti. Somministrazione parenterale.
Regimi basati su MVC	Unici dati con ZDV+3TC, inferiore a EFV, elevato numero di compresse e somministrazioni.
ATV senza booster	Dati insufficienti.
DRV senza booster	Esposizione farmacologica insufficiente.
fAPV con e senza booster	Ridotta efficacia virologica, elevato numero di compresse e somministrazioni, tossicità gastrointestinale.
LPV/r	Ridotta efficacia virologica e aumentata tossicità.
NVP	Ridotta efficacia virologica e aumentata tossicità.
SQV+r	Ridotta efficacia virologica, tossicità cardiaca, elevato numero di compresse e somministrazioni.
SQV senza booster	Ridotta efficacia virologica.
TPV+r	Eccessiva tossicità e ridotta efficacia.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Markowitz, M, Evering, TH, Garmon D, Caskey M, La Mar M; Rodriguez K,; Sahi V, Palmer S, Prada N, Mohri H, A Randomized Open-Label Study of 3- Versus 5-Drug Combination Antiretroviral Therapy in Newly HIV-1-Infected Individuals J Acquir Immune Defic Syndr 2014;66:140-147.
2. Cherez A, NembRol, G, M elard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, Yeni P, Abel, S Avettand-Fenoel V, Venet A., Chaix ML, Jean-Michel Molina JM, Katlama C, Goujard C, Catherine Tamalet, MD, Raffi F, Lafeuillade A,Reynes J, , Ravaux E, Ho n B, Delfraissy JF, Meyer L, Rouzioux C, for the OPTIPRIM ANRS Study Group† Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial The Lancet Infectious Diseases 2015; 15,(4), 387-396.
3. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, Tashima K, Arribas JR, Rashbaum B, Cheret A, Brunetta J, Mussini C, Tebas P, Sax PE, Cheng A, Zhong L, Callebaut C, Das M, Fordyce M; GS-US-2,92-01040111 and Study Team. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72(1):58-64.
4. Zack J, Doyle E, Graham H, Vimal M, West S, Quirck E. Bioequivalence of a fixed dose combination of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide and rilpivirine; 15th European AIDS Conference; 2015 Oct; Barcelona, Spain (abstract PE10/6).
5. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, Johnson M, Clumeck N, Osiyemi O, Ward D, Morales-Ramirez J, Yan M, Abram ME, Plummer A, Cheng AK, Rhee MS. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV. 2016;3(4):e158-65.
6. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczar D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015;385(9987):2606-15.
7. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;69:439-445.
8. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 2013;381(9868):735-43.
9. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG, Domingo P, Brennan C, Almond S, Min S; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013;13(11):927-35.
10. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Tepler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;63(1):77-85.
11. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, Kuritzkes DR, Sagar M, Brown TT, Cohn SE, McComsey GA, Aweeka F, Fichtenbaum CJ, Presti RM, Koletar SL, Haas DW, Patterson KB, Benson CA, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med. 2014;161(7):461-71..
12. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Guti rrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G on behalf of the SINGLE investigators. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013;369:1807-18.
13. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet. 2014;383(9936):2222-31.
14. C. Orell et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naive women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.
15. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Itebeke K, Van De Castele T, Hillewaert V, Petrovic R, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2014;54(8):949-57.
16. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, Towner W, Wilkins E, Ebrahimi R, Porter D, White K, Walker I, Chuck S, De-Oertel S, Fralich T. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS. 2014;28(7):989-97.
17. Squires K et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is superior to ritonavir-boosted atazanavir plus FTC/TDF in treatment-naive women with HIV-1 infection (WAVES study). Program and abstracts of the 2015 IAS Conference; Vancouver, BC, Canada, Abstract MOLBPE08.
18. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9835):2429-38.
19. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Garup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, van Leeuwen R, Delfraissy JF, Vella S, Ch ene G, Pozniak A, and the NEAT 001 / ANRS 143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 96 week results from the NEAT001 / ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9958):1942-51..
20. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, Norden AG, Cavassini M, Rieger A, Khuong-Josses MA, Branco T, Pearce HC, Givens N, Vavro C, Lim ML. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(1):49-57.
21. European Medicine Agency. Tybost, INN Cobicistat. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002572/WC500153014.pdf.
22. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, Arast h K, Moyle G, Rizzardini G, Fehr J, Liu Y, Zhong L, Callebaut C, Szwarcberg J, Rhee MS, Cheng AK. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis. 2013;208(1):32-9.
23. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, Arast h K, Rizzardini G, Fehr J, Liu HC, Abram ME, Cao H, Szwarcberg J. Brief Report: Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;69(3):338-40.
24. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm J, Gathe J Jr, Scribner A, Shamblaw D, Saag M, Cao H, Martin H, Das M, Thomas A, Liu HC, Yan M, Callebaut C, Custodio J, Cheng A, McCallister S. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;69(4):439-45.
25. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ,

- Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
26. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-48.
 27. Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, Wei X, White K, Fordyce MW, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):e121-4.
 28. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, Zolopa A, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):e118-20.
 29. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, Lefebvre E, Opsomer M, Van de Castele T, Tomaka F. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14(1):49-59.
 30. Weller S, Chen S, Borland J, Savina P, Wynne B, Piscitelli SC Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food. *JAIDS*. 2014; 1;66(4):393-8
 31. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, Supparatpinyo K, Walmsley S, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238-46.
 32. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, Wu H, Johnson MA, Saag M, Supparatpinyo K, Crauwels H, Lefebvre E, Rimsky LT, Vanveggel S, Williams P, Boven K; ECHO Study Group; THRIVE Study Group. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60(1):33-42.
 33. Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K. STaR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults Week 96 Results. 14th European AIDS Conference (EACS 2013). Brussels. October 16-19, 2013. Abstract LBPE7/17.
 34. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Wirtz V, Lataillade M, Absalon J, McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):323-32.
 35. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir. Ther*. 2011; 16(3):339-348.
 36. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Pappa KA, Woodward WC, Patterson K, Bolivar H, Benson CA, Collier AC; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):445-56.
 37. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008 ;22(12):1389-97.
 38. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochet A, Van de Castele T, Opsomer M, Garner W, Margot N, Custodio JM, Fordyce MW, Szwarcberg J. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Res Ther*. 2014;11:39.
 39. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peebles L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Laloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 ;358(20):2095-106.
 40. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361:2230-2240.
 41. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Feinberg J, Tashima K, Murphy RL, Fischl MA; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011;204(8):1191-201.
 42. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60.
 43. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(1):74-8.
 44. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1038-46.
 45. Nelson MR, Eilon RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, Bloch M, Garner W, Guyer B, Williams S, Chuck S, Vanveggel S, Deckx H, Stevens M. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013;14(3):81-91.
 46. Carey D et al, Efavirenz (EFV) 400mg daily remains non-inferior to 600mg: 96-week data from the double-blind, placebo-controlled ENCORE1 study. Abs O421, HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Journal of the International AIDS Society 2014, 17(Suppl 3):19523.
 47. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, Wu H, Zorrilla C, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9787):229-37.
 48. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417-26.
 49. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441-7.
 50. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP Jr, Klein DB, Towner WJ, Horberg MA, Silverberg MJ. Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 2016;71(4):413-9
 51. Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, Schmid P, Calmy A, Cavassini M, Cusini A, Weber R, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):413-21.
 52. Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, Holodniy M, Barnett P, Owens DK. Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):445-52.
 53. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867-75.
 54. Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, Fralich T, Graham H, Scharen-Guivel V, Flaherty JF, Fortin C, Kalayjian RC, Rachlis A, Wyatt CM. Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients.

- PLoS One. 2014;9(3):e92717.
55. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, Hill T, Fisher M, Leen C, Gilson R, Walsh J, Nelson M, Hay P, Johnson M, Chadwick D, Nitsch D, Jones R, Sabin CA, Post FA; UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis.* 2014;210(3):363-73.
 56. Mwafongo A, Nkanunena K, Zheng Y, Hogg E, Samaneka W, Mulenga L, Siika A, Currier J, Lockman S, Hughes MD, Hosseini M; AIDS Clinical Trial Group (ACTG) A5208 Team. Renal events among women treated with tenofovir/emtricitabine in combination with either lopinavir/ritonavir or nevirapine. *AIDS.* 2014;28(8):1135-42.
 57. Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, Scherzer R, Minkoff H, Huang Y, Anastos K, Cohen M, Gange SJ, Young M, Shlipak MG, Gandhi M. Common clinical conditions - age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment - affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS.* 2014;28(1):59-66.
 58. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Ross M, Fux CA, Morlat P, Moranne O, Smith C, Lundgren JD; D:A:D Study Group. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013;207(9):1359-69.
 59. Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Weber R, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS.* 2012;26(5):567-75.
 60. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, Myers L, Melbourne K, Ha B, Sax PE. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791-801.
 61. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H; ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963-72.
 62. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, Rhame F, Stellbrink HJ, Li T, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, Boven K; ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS.* 2013;27(6):939-50.
 63. Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky LT, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load $\leq 100\ 000$ copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. *HIV Med.* 2014;15(1):57-62.
 64. Mills AM, Antinori A, Clotet B, Fourie J, Herrera G, Hicks C, Madruga JV, Vanveggel S, Stevens M, Boven K; ECHO and THRIVE study groups. Neurological and psychiatric tolerability of rilpivirine (TMC278) vs. efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 48 weeks. *HIV Med.* 2013;14(7):391-400.
 65. Ofofokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, Aweeka F, Cohn SE, Sagar M, Kuritzkes DR, Brown TT, Patterson KB, Para MF, Leavitt RY, Villasis-Keever A, Baugh BP, Lennox JL, Currier JS; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 Team; AIDS Clinical Trials Group ACTG A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015;60(12):1842-51.
 66. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaldo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, Yang O, Dubé MP, Murphy RL, Stein JH, McComsey GA. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis.* 2015; 15;212(8):1241-9.
 67. Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, Young B, Katlama C, Gatell-Artigas JM, Arribas JR, Nelson M, Campbell H, Zhao J, Rodgers AJ, Rizk ML, Wenning L, Miller MD, Hazuda D, DiNubile MJ, Leavitt R, Isaacs R, Robertson MN, Sklar P, Nguyen BY; QDMRK Investigators. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Dec;11(12):907-15. Epub 2011 Sep 18. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(12):895.
 68. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(5):525-33.
 69. Isentress [package insert]. Food and Drug Administration. 2014. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022145s03s203045s012,205786s003lbl.pdf. Accessed September 22, 2014.
 70. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(1):32-40.
 71. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Shaffer N, Renaud F. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S123-31.
 72. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, Dollfus C, Tubiana R, Bonnet D, Lelong N, Khoshnood B, Warszawski J. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001635.
 73. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, Gulick RM, Na L, O'Keefe L, Robertson KR, Tierney C. Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide: An Analysis of Trial Data. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):1-10.
 74. Napoli A, Coumbis J, Wood J, Soitkar A, Seekins D. Disproportionality analysis of antiretrovirals with suicidality using FDA AERS data [Abstract 761]. *Top Antivir Med.* 2014;22(e-1):419.

OTTIMIZZAZIONE

Il limite delle terapie antiretrovirali di combinazione (cART) attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve quindi essere continuato a tempo indefinito e nel corso degli anni è possibile/probabile che insorgano sia problemi di aderenza, sia di tossicità; inoltre, è possibile/probabile che si renda necessario introdurre terapie concomitanti per comorbidità (con conseguente maggior rischio di interazioni farmacologiche) e che si renda necessario modificare la cART per prevenire danni d'organo o anche solo per evitare che i farmaci antiretrovirali aggiungano danno alle inevitabili conseguenze dell'invecchiamento.

Il termine *ottimizzazione della cART* è abitualmente utilizzato per indicare strategie finalizzate al miglior risultato possibile, attraverso cambiamenti dei regimi terapeutici anche differenti fra loro e con diversi scopi e razionali, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL). **Il concetto di ottimizzazione della cART non necessariamente presuppone quello** della riduzione del numero di compresse o di dosi.

Sono immaginabili tre principali modalità di ottimizzazione:

- ✓ *Riduzione del numero di componenti del regime antiretrovirale;*
- ✓ *Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo a uno schema di triplice terapia;*
- ✓ *Altre strategie di ottimizzazione, che ricorrono ad uno schema di triplice terapia, non necessariamente inquadrabili nel razionale del precedente punto.*

Devono quindi essere accuratamente valutati, bilanciati e discussi i potenziali rischi e i benefici di *schemi personalizzati di trattamento, modulati sulla base delle preferenze e delle esigenze cliniche del singolo paziente.*

Le principali ragioni che possono portare alla scelta dell'ottimizzazione sono:

- Intolleranza al regime in atto (effetti indesiderati, documentata tossicità);
- Regime in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Regime in atto non più raccomandato;
- Interazioni con altri farmaci, inclusa necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Necessità di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.

Per quanto di seguito riguardo ai regimi con IP potenziati con booster, avendo ATV/c e DRV/c convincenti dimostrazioni di bioequivalenza rispetto alle associazioni ATV+r e DRV+r e potenziali vantaggi di co-formulazione e convenienza, si ritiene che siano clinicamente comparabili e quindi utilizzabili in modo indifferente.

Riduzione del numero dei componenti del regime antiretrovirale

Questo schema di trattamento, **definibile** anche come LDR (Less Drugs Regimen), si rifà al concetto di induzione-mantenimento e ha essenzialmente lo scopo, una volta ottenuta la negativizzazione della carica virale plasmatica e l'immuno-ricostituzione, e stabilizzata la soppressione virologica per un periodo adeguato (non inferiore ai 6 mesi dalla raggiunta soppressione), di prevenire o ridurre la tossicità specifica e complessiva della terapia. In questa sezione sono descritte strategie di terapia anche al di fuori delle indicazioni che i singoli farmaci e/o le loro combinazioni hanno in scheda tecnica. Si è scelto di contemplarle per descrivere compiutamente lo scenario terapeutico attuale e potenziale dei soggetti con HIV in terapia antiretrovirale e con viremia non rilevabile.

Duplici terapie - Il panel si è posto una riflessione complessiva su questa strategia, che ha portato alle seguenti considerazioni condivise:

- ✓ Occorre, in generale, sottolineare che grazie all'esclusione degli analoghi timidinici dai farmaci raccomandati e a seguito dell'avvento di TAF, il razionale per questi regimi viene parzialmente a scemare. Lo scopo comune è quello della riduzione/prevenzione delle tossicità da NRTI.
- ✓ Regimi contenenti LPV/r non possono più essere consigliati sia per i potenziali rischi di tossicità a lungo termine sia per la minor *convenience* (pill burden più elevato, BID, peggiore tollerabilità gastro-intestinale).
- ✓ Le evidenze su ATV/c o ATV/r + 3TC e DRV/c o DRV/r + 3TC sono basate su dati da studi randomizzati, e sufficientemente solide da autorizzare un livello forte di raccomandazione [A] per la riduzione della tossicità e moderato [B] per la prevenzione della tossicità da NRTI.
- ✓ L'evidenza su DRV/c o DRV/r + RPV, pur su numeri limitati, proviene da dati da studio randomizzato e con *power* statistico tale da autorizzare un livello moderato di raccomandazione [B] per la riduzione della tossicità, e opzionale [C] per la prevenzione della tossicità da NRTI.
- ✓ L'evidenza su DRV/c o DRV/r + RAL, si basa su studi non controllati, ma va evidenziato che tale combinazione ha una prova solida in studio randomizzato nei pazienti naïve. L'insieme dei dati porta ad autorizzare un livello di raccomandazione opzionale [CII].
- ✓ Le evidenze su DTG+3TC e DTG+RPV sono al momento basate su casistiche limitate e non provenienti da studi controllati. Su tali regimi vi sono comunque studi in corso nello *switch* in pazienti in soppressione virologica o nel paziente naïve, e il loro utilizzo nella pratica clinica è in progressivo aumento. Al momento, in attesa di dati da studi controllati più consistenti, il loro utilizzo può essere considerato solo opzionale [CII].

Tabella 1 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione utilizzando duplici terapie.

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a ATV/r o ATV/c + 3TC	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica non-inferiore o superiore (in caso di switch da ATV/r + TDF/FTC) rispetto alla prosecuzione della triplice combinazione.	Possibile incremento tossicità da IP.	[A] se tossicità in atto da NRTI diversi da 3TC/FTC, [B] per prevenzione tossicità.	[1-3]
Da 3 farmaci a DRV/r o DRV/c + 3TC	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno i requisiti per semplificare a monoterapia.	Possibile incremento tossicità da IP.	[A] se tossicità in atto da NRTI diversi da 3TC/FTC, [B] per prevenzione tossicità.	[4-6]
Da 3 farmaci a DRV/r o DRV/c + RPV (a)	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.		Limitati dati sull'efficacia, soprattutto a lungo termine. Possibile sviluppo di resistenze a NNRTI (inclusa ETR) in caso di fallimento.	[B]/[C]	[7]
Da 3 farmaci a DRV/r o DRV/c + RAL (b)	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.		Limitati dati sull'efficacia, soprattutto a lungo termine. Sviluppo resistenza a InSTI (incluso DTG) in caso di fallimento.	[C]	[8,9]
Da 3 farmaci a DTG + RPV (c)	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Risparmio tossicità IP	Limitati dati sull'efficacia, soprattutto a lungo termine. Possibile resistenza a NNRTI e InSTI in caso di fallimento.	[C]	[10-12]
Da 3 farmaci a DTG + 3TC (d)	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Risparmio tossicità IP	Limitati dati sull'efficacia, soprattutto a lungo termine. Possibile sviluppo resistenza a InSTI (incluso DTG) e a 3TC in caso di fallimento.	[C]	[13-15]

(a): Studio pilota randomizzato 1:1, 60 pazienti in soppressione virologica; successo virologico a 48 settimane (snapshot analysis): 96.7% in DRV/r+RPV vs. 93.4% nel braccio di controllo (prosecuzione triplice IP+NNRTI) [7].
(b): Due studi non controllati; uno su 82 pazienti in soppressione virologica: 92.7% dei pazienti con HIV-RNA <50 copie/mL a 48 settimane [8]; un secondo studio su 72 pazienti in soppressione virologica; probabilità di fallimento terapeutico (fallimento virologico o interruzione per qualunque motivo): 13% a 12 mesi, 22% a 24 mesi [9].
(c): Tre studi non controllati; uno su 132 pazienti in parte in fallimento in parte in soppressione virologica; dei 50 giunti alla settimana 48 di follow-up, 98% aveva HIV-RNA <50 copie/mL [10]; un secondo studio su 38 pazienti in soppressione virologica: 92% ha mantenuto soppressione virologica a 48 settimane [11]; un terzo studio su 104 pazienti, 80% virologicamente soppressi; degli 85 che hanno raggiunto 24 settimane di follow-up, il 97% aveva HIV-RNA <50 copie/mL [12].
(d): Tre studi non controllati; uno su 68 pazienti in soppressione virologica; nessun fallimento virologico a 24 settimane [13]; un secondo studio su 105 pazienti in soppressione virologica; a 6 mesi, 10 pazienti avevano interrotto il trattamento e 2 avevano avuto un fallimento virologico [14]; un terzo su 27 pazienti in soppressione virologica; nessun fallimento virologico a 48 settimane [15].

Monoterapie - Diversi studi hanno analizzato il cambiamento di regime terapeutico a diverse monoterapie con IP/r. Il razionale di tali strategie sta nel tentativo di ridurre o prevenire le tossicità associate agli NRTI con anche il vantaggio di ridurre i costi del trattamento.

Disponiamo dei risultati del più ampio studio randomizzato di monoterapia fino ad ora realizzato (Studio PIVOT su 587 pazienti; 79% dei pazienti nel braccio in monoterapia ha assunto DRV/r) [1]; lo studio, che aveva come obiettivo primario quello di dimostrare la non-inferiorità della monoterapia con IP/r rispetto alla terapia convenzionale con tre farmaci in termini di perdita di opzioni terapeutiche in caso di fallimento virologico, ha mostrato che la monoterapia con IP/r, 1) comporta un rischio di fallimento virologico del 35% (vs. 3% con lo standard della cura), 2) non comporta un maggior numero di eventi clinici, 3) favorisce una riduzione modesta degli di eventi avversi di grado 3-4 (46% vs. 55%, p=0,04); 4) non comporta un maggior rischio di perdita di opzioni terapeutiche successive; 5) ha un rapporto costo-efficacia vantaggioso [2].

Una meta-analisi di 10 studi randomizzati di monoterapia con DRV/r o LPV/r, ha stimato la differenza di efficacia tra monoterapia con IP/r e terapia con regimi a tre farmaci come pari a -7.0% (95%CI -11% -4%) in base al criterio di analisi switch=failure. Non considerando la re-induzione con NRTIs (peraltro efficace nella stragrande maggioranza dei casi) come criterio di fallimento (criterio *switch included*), la differenza stimata è pari a 0% (95%CI -3% +3%) [3].

L'unico studio randomizzato di monoterapia con ATV/r (Studio MODAt) è stato interrotto precocemente per inferiorità virologica a 48 settimane rispetto alla triplice terapia, e anche l'analisi prolungata a 96 settimane, non ha dimostrato la non-inferiorità (efficacia = 64% ATV/r mono vs 63% ATV/r+2NRTI; differenza +1.3%;95% -17.5% 20.5%) [4].

Diversi predittori di possibile aumentato rischio di fallimento sono stati analizzati negli studi randomizzati e osservazionali e nelle revisioni sistematiche/meta-analisi sulla monoterapia con IP/r. I principali fattori che sono stati variamente individuati come predittivi di aumentato rischio di fallimento sono stati basso nadir CD4, bassa aderenza, più breve durata del precedente trattamento o della soppressione virale.

Uno dei principali fattori predittivi di fallimento alla monoterapia è rappresentato dalla conta dei linfociti CD4 al nadir. In uno studio (OK-04) il rischio di fallimento aumentava con valori di CD4 al nadir <100 cellule/mm³ [5], mentre in altri due studi (MOST e PROTEA) un rischio aumentato è stato osservato nei soggetti con CD4 al nadir <200 cellule/mm³ [6, 7].

La presenza di una co-infezione da HCV è risultata un fattore predittivo indipendente di fallimento virologico in corso di monoterapia in uno studio con ATV/r (MODAT) e in uno studio con DRV/r (MONET) [8]. Altri tre studi con DRV/r (PROTEA, MONOI e PRIMO) [7, 9, 10] e gli studi con LPV/r non hanno invece indicato la coinfezione HIV/HCV come predittore di aumentato fallimento virologico in corso di monoterapia con IP/r.

Ulteriori fattori biologici, individuati in alcuni studi come predittivi di aumentato rischio di fallimento in corso di monoterapia, sono un più elevato livello di viremia residua al basale (HIV-RNA >1 copia/mL o >5 copie/mL) (MONOI e MONET) e livelli di HIV-DNA più elevati al basale (MONOI, PRIMO e MONET) [9-11].

In uno studio di coorte su 690 pazienti italiani, gli unici fattori indipendentemente predittivi di fallimento a una monoterapia con LPV/r o con DRV/r sono risultati essere il nadir dei CD4+ al di sotto delle 100 cellule/mm³ e la presenza di viremia residua (definita come qualunque valore di viremia rilevabile al di sotto delle 50 copie/mL) al momento dello switch [12].

Uno dei rischi ipotizzati della monoterapia con IP/r è stato quello di un possibile più frequente deterioramento cognitivo. Tale ipotesi era stata precedentemente avanzata in alcuni studi (MOST, MONOI, MONET), in base a casi sporadici con aumentata replicazione di HIV nel CSF. Tuttavia l'analisi di tre studi randomizzati (PIVOT, PROTEA e MODAT) in cui lo studio del profilo cognitivo era parte del disegno e della valutazione del trial, non ha comunque confermato l'ipotesi di un aumentato rischio di deterioramento cognitivo associato a monoterapia. L'assenza di correlazione tra monoterapia e deficit cognitivi è stata ulteriormente confermata in studi osservazionali, sia *cross-sectional* sia longitudinali.

Per quanto riguarda i dati di replicazione virale nel CSF in corso di monoterapia, una viremia liquorale rilevabile è stata osservata in un numero estremamente limitato di pazienti (9 pazienti [1%] su 800 in totale randomizzati a monoterapia con DRV/r o LPV/r secondo una recente meta-analisi). Nello studio PROTEA un *rebound* virologico nel CSF emergente in corso di trattamento è stato osservato in 1/21 pazienti randomizzati a DRV/r e in 0/19 randomizzati a DRV/r+2NRTI. Nello studio MODAT un *rebound* virologico nel CSF emergente in corso di trattamento è stato osservato in 1/11 pazienti randomizzati a ATV/r e in 0/12 randomizzati a ATV/r+2NRTI [13].

Tabella 2 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso monoterapia.

TPIO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 2-3 farmaci a DRV/r o DRV/c 800/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica (non-inferiore in soggetti con nadir T-linfociti CD4+ > 200 cell/μL); controindicato in HBsAg+.	[B] se tossicità da NRTI in atto; [C] per prevenzione tossicità.	[1, 3, 7-11, 14]
Da 2-3 farmaci a ATV/r o ATV/c 300/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica, specie in pazienti con co-infezione da HCV con > 100.000 copie di HIV-RNA prima di iniziare la cART; controindicato in HBsAg+.	[C] se tossicità da NRTI in atto; Non raccomandato per prevenzione tossicità.	[4,15,16]

In pazienti selezionati, in trattamento con IP, senza storia di fallimento virologico a IP e senza mutazioni di resistenza agli IP, con viremia soppressa (<50 copie/mL) da almeno 12 mesi e nadir dei CD4+ >100 cellule/μL, senza storia di eventi riferibili al coinvolgimento del SNC e senza viremia residua (definita come qualunque valore di viremia rilevabile al di sotto delle 50 copie/mL), lo switch a monoterapia con DRV/r o DRV/c QD può essere moderatamente raccomandato in presenza di tossicità agli NRTI [B] e può anche rappresentare un'opzione accettabile per prevenzione tossicità [C]. Una monoterapia con ATV/r o ATV/c può essere un'opzione nei pazienti con tossicità da nucleosidici in atto in cui una

monoterapia con DRV/r è controindicata [C]. Anche in questo scenario, la monoterapia con LPV/r non può più essere ritenuta strategia da raccomandare, sia per i potenziali rischi di tossicità a lungo termine sia per la minor convenienza. Il panel ritiene inoltre che non sia al momento giustificato l'impiego della monoterapia con dolutegravir, per mancanza di dati consistenti e per il rischio di selezione di varianti farmacoresistenti [AII].

Nei pazienti trattati con monoterapia con IP/r o IP/c è necessario un monitoraggio virologico tri-quadri-mestrale al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti, nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente [AIII]. Al rebound virologico, inteso come due valori consecutivi di HIV-RNA >50 copie/mL, è raccomandata l'esecuzione di un test di resistenza ai farmaci [AIII], eventualmente su DNA provirale [CIII] e la ripresa della terapia tradizionale con tre farmaci [AIII].

Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere

FDCs, Monosomministrazione giornaliera e regimi STR - Questi termini si riferiscono a concetti che favoriscono, nella pratica clinica, l'impiego di farmaci e/o regimi terapeutici che contemplano:

- ✓ L'utilizzo di FDCs (ossia Fixed-Dose Combinations) rispetto alle combinazioni estemporanee di singoli farmaci;
- ✓ La mono somministrazione giornaliera (QD invece che BID);
- ✓ La combinazione dei due precedenti concetti, ossia la formulazione compatta di un regime terapeutico completo in una compressa a somministrazione di una volta giorno, definita anche STR (Single Tablet Regimen).
- ✓ In generale, i regimi STR hanno dimostrato di essere più stabili nel tempo, in quanto meglio accettati dal paziente permettendo di mantenere l'efficacia massima della terapia con tre farmaci

Tabella 3 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso regimi con meno dosi/somministrazioni (inclusi FDC e STR).

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da NVP + 2 NRTI e da EFV + 2NRTI a RPV/TDF/FTC (a)	Per miglioramento aderenza o riduzione tossicità	Minore impatto metabolico e miglioramento dei disturbi neuropsichiatrici nello switch da EFV.	Lieve riduzione eGFR (significato clinico dubbio).	[BII]	[1-6]
Da NNRTI a EVG/COBI/FTC/TAF (b) o EVG/COBI/FTC/TDF (c)	Per tossicità	Riduzione degli eventi avversi legati al SNC, lieve miglioramento metabolico.	Lieve riduzione eGFR più limitata nell'utilizzo con TAF (significato clinico dubbio).	[AI]	[7-10]
Da IP/r a RPV/TDF/FTC (d)	Per tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali e minor impatto metabolico.	Più bassa barriera genetica.	[AI]	[3, 11]
Da IP/r o IP/c a EVG/COBI/FTC/TAF (c, e) o EVG/COBI/FTC/TDF (f)	Per tossicità.	Maggiore soppressione virologica, maggiore soddisfazione del paziente, minori effetti collaterali. Riduzione proteinuria e miglioramento BMD.	Lieve riduzione eGFR più limitata nell'utilizzo con TAF (significato clinico dubbio). Più bassa barriera genetica.	[AI]	[7, 8, 12]
Da qualunque regime a DTG/ABC/3TC (g)	Per tossicità.	Miglioramento del grado di soddisfazione del paziente.	Non si può escludere una tossicità cardiovascolare di ABC, maggior numero di eventi avversi.	[BI]	[13]
Da LPV/r a ATV/r o ATV/c oppure DRV/r o ATV/r QD	Per tossicità specifica.	Minore impatto su lipidi e disturbi gastroenterici; ridotto numero di compresse e somministrazioni.	Iperbilirubinemia con ATV.	[AII]	[14-16]

(a): Non esistono studi randomizzati, ma vari studi osservazionali mostrano un rischio estremamente limitato di fallimento virologico nei pazienti virologicamente soppressi che passano a STR con RPV/FTC/TDF.

(b): Uno studio clinico randomizzato con 434 pazienti semplificati a STR con EVG/COBI/FTC/TDF ha mostrato alla week 48 la non inferiorità virologica (93% vs 88%), minori disturbi del SNC, e la tendenza ad un incremento dell'eGFR e a un minor impatto metabolico del gruppo semplificato rispetto al gruppo di controllo con terapia antiretrovirale basata su NNRTI.

(c): Lo switch a combinazione con TAF permette di contenere la tossicità renale e può essere utilizzata anche in pazienti con insufficienza renale ed è risultato superiore in termini di successo virologico (Studio GS-109).

(d) In uno studio clinico multicentrico randomizzato 2:1, in aperto in 476 pazienti (SPIRIT), con randomizzazione a TDF/FTC/RPV subito o alla w24, ha evidenziato la non inferiorità virologica alla 24 settimana della semplificazione da IP a RPV, con un netto miglioramento del profilo lipidico e anche un lieve incremento del GFR. Alla settimana 48, l'89.3% dell'intero gruppo semplificato a RPV manteneva la soppressione virologica. Altri dati da studi osservazionali non hanno evidenziato significativi rischi di fallimento virologico in pazienti senza storia di resistenza o significativi rischi di tossicità.

(e): Lo studio GS-109, switch da ATV/r + FTC/TDF a EVG/COBI/FTC/TAF FDC, ha evidenziato in 601 pazienti randomizzati la superiorità dello switch in termini di successo virologico alla settimana 48, un miglioramento della mineralizzazione ossea e della funzionalità renale tubulare e un lieve peggioramento del profilo lipidico, le cui implicazioni cliniche sul lungo termine saranno da definire.

(f): Uno studio clinico randomizzato con 433 pazienti semplificati a STR con EVG/COBI/FTC/TDF ha mostrato superiorità in termini di soppressione virologica alla settimana 48 del gruppo semplificato rispetto al gruppo di controllo con terapia antiretrovirale basata su IP (94% vs 87%); inoltre i pazienti semplificati presentavano un miglioramento significativo della qualità della vita e la riduzione degli effetti collaterali specie gastrointestinali.

(g): Uno studio clinico randomizzato con 551 pazienti semplificati a STR con DTG/ABC/3TC ha mostrato non inferiorità in termini di efficacia virologica alla settimana

48 del gruppo semplificato rispetto al gruppo di controllo con terapia antiretrovirale invariata; nel braccio di semplificazione si è osservato un miglioramento del grado di soddisfazione dei pazienti, ma anche un maggior numero di eventi avversi che hanno portato a interruzione del trattamento.

Lo switch da IP ad altra classe (NNRTI o INI), ossia da un regime a elevata barriera genetica a un regime a minore barriera genetica, è raccomandato per migliorare la tollerabilità della terapia, ma deve essere riservato a pazienti che non hanno mai 1) avuto fallimenti virologici, 2) ricevuto terapie sub-ottimali con NRTI o 3) avuto documentate farmacoresistenze agli NRTI (se switch a NNRTI, è anche necessario prima accertarsi che non ci siano documentate farmaco-resistenze agli NNRTI) [AI]. Lo switch da regimi contenenti EFV a STR basati su INI è supportato da studi randomizzati [AI], mentre quello a STR con TDF/FTC/RPV non è al momento supportato da studi randomizzati [BII] (anche se nessuno degli studi osservazionali su tale strategia ha evidenziato rischi in termini di fallimento o tossicità).

Altre strategie di ottimizzazione

Tabella 4 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi di altre strategie di ottimizzazione.

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da FTC/TDF a FTC/TAF	Per prevenzione o riduzione tossicità specifica.	Mantenimento di Efficacia. Minor impatto sulla tossicità renale. Minor impatto sul turn over osseo.	Lieve peggioramento del profilo lipidico, le cui implicazioni cliniche sul lungo termine saranno da definire.	[AI]	[1-4]
Da EFV/FTC/TDF o RPV/FTC/TDF a RPV/FTC/TAF	Per prevenzione o riduzione tossicità	Riduzione proteinuria e miglioramento BMD. Miglioramento dei disturbi neuropsichiatrici nello switch da EFV/FTC/TDF		[AI]	[5]
Da IP/r o IP/c a RAL (a)	Per riduzione tossicità.	Minor disturbi gastrointestinali e minor impatto metabolico.	Più bassa barriera genetica, non-inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID (almeno fino all'approvazione della formulazione QD), non consigliato se precedenti fallimenti a NRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica.	[BI]	[6-8]
Da ATV/r a ATV (b)	Per riduzione tossicità specifica.	Riduzione iperbilirubinemia, modesta riduzione lipidi, minori effetti collaterali	Più bassa barriera genetica, non indicato con TDF e anti-acidi.	[CII]	[9, 10]

(a): Uno studio randomizzato che ha analizzato lo switch da LPV/r a RAL in pazienti con soppressione virologica non ha centrato l'obiettivo di non inferiorità virologica. La causa principale del fallimento era la presenza di progressi fallimenti virologici e quindi la verosimile resistenza agli NRTI. Un secondo studio randomizzato ha invece dimostrato la non-inferiorità virologica, presumibilmente grazie ad un maggiore periodo di soppressione virologica precedente allo switch, di almeno 6 mesi. Entrambi gli studi hanno dimostrato peraltro un impatto favorevole sui lipidi ematici; inoltre, nello studio SPIRAL lo switch a RAL ha significativamente ridotto l'utilizzo di statine ed ha incrementato la densità ossea.

(b): Indicato nei pazienti con intolleranza a ritonavir e controindicazioni a cobicistat. Non consigliato in caso di co-somministrazione di tenofovir o farmaci anti-acidi. In questo caso, se è necessario per tossicità sospendere il ritonavir, la concentrazione plasmatica di ATV deve essere periodicamente verificata mediante TDM (vedi sezione specifica).

Nel caso di switch da IP/r a RAL, lo switch va considerato solo dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica [AI]. Al momento, dati di switch da IP/r a DTG sono disponibili solo per quanto riguarda lo switch alla co-formulazione con ABC e 3TC (studio STRIIVING). In base ai dati disponibili, che mostrano l'elevata efficacia e la tollerabilità di DTG, si può ragionevolmente ipotizzare che possano rivelarsi efficaci anche strategie di switch differenti (es. da IP/r o IP/c + 2 NRTI a DTG + 2 NRTI, forse anche in presenza di resistenze ad alcuni NRTI o di progressi fallimenti agli NRTI, per ridurre sintomi gastro intestinali e/o metabolici); tuttavia, non essendo disponibili risultati di studi di potenza sufficiente per trarre solide conclusioni, una scelta di questo tipo è da considerarsi al momento opzionale [CIII].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali - regimi duplici

- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, Estébanez M, Santos J, Sanz-Moreno J, Troya J, Mariño A, Antela A, Navarro J, Esteban H, Moreno S; GESIDA 7011 Study Group. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul;15(7):775-84. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00097-3.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, Zamora FX, Estrada V, Crespo M, Podzamczar D, Portilla J, Dronda F, Iribarren JA, Domingo P, Pulido F, Montero M, Knobel H, Cabié A, Weiss L, Gatell JM; OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul;15(7):785-92. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00096-1.
- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, Castagna A, Orofino G, Francisci D, Chinello P, Madeddu G, Grima P, Rusconi S, Del Pin B, Mondì A, Borghetti A, Castellì F, Colafigli M, De Luca A, Cauda R. Simplification to Atazanavir/ritonavir+Lamivudine versus maintaining atazanavir/ritonavir+2NRTIs in virologically suppressed HIV-infected patients: 48-weeks data of the ATLAS-M Trial. 15th European AIDS Conference, October 21-24, 2015, Barcelona, Spain. Abstract #BPD1/6.

4. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Poli A, Borghetti A, Castagna A, Mondì A, Galizzi N, Maillard M, Gori A, Cauda R, De Luca A, Gianotti N. Simplification to a dual regimen with darunavir/ritonavir plus lamivudine or emtricitabine in virologically-suppressed HIV-infected patients. *J Infect*. 2016 Aug 26. pii: S0163-4453(16)30215-8. doi: 10.1016/j.jinf.2016.08.011. [Epub ahead of print]
5. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al for Study Group GESIDA-8014-DUAL17. Non-inferiority of dual-therapy (DT) with darunavir/ritonavir (DRV/r) plus 3TC versus triple-therapy (TT) with DRV/r plus TDF/FTC or ABC/3TC for maintenance of viral suppression: 48-week results of the DUAL-GESIDA 8014 trial. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection; 23-26 October 2016, Glasgow, UK. Abs O331.
6. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A, et al. Dual therapy with a boosted protease inhibitor plus lamivudine is an effective maintenance strategy in patients on second-line antiretroviral therapy in Africa: the ANRS 12286/MOBIDIP trial. International Congress of Drug Therapy in HIV Infection; 23-26 October 2016, Glasgow, UK. Abs O122.
7. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 May 1;72(1):46-51.
8. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, Conti M, Viale P. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. *HIV Clin Trials*. 2016 Feb;17(1):38-47.
9. Madeddu G, Rusconi S, Cozzi-Lepri A, Di Giambenedetto S, Bonora S, Carbone A, De Luca A, Gianotti N, Di Biagio A, Antinori A. Efficacy and tolerability of switching to a dual therapy with darunavir/ritonavir plus raltegravir in HIV-infected patients with HIV-1 RNA \leq 50 cp/mL. Submitted 2016.
10. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Orofino G, Barbarini G, De Socio GV, Di Giambenedetto S, Di Biagio A, Celesia BM, Argenterì B, Rizzardini G. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PLoS One*. 2016 Oct 14;11(10):e0164753.
11. Diaz A, Casado F, Drona F, et al. Dolutegravir plus rilpivirine in suppressed heavily pretreated HIV-infected patients. Program and abstracts of the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016); July 18-22, 2016; Durban, South Africa. Abstract TUPDB0106.
12. Palacios R, Mayorga M, Gonzalez-Domenech CM, et al. Safety and efficacy of dolutegravir plus rilpivirine (DTG/RPV) in treatment-experienced HIV-infected patients: preliminary results at 24 weeks of the DORVIR study. *HIV Drug Therapy*, Glasgow 2016. October 23-26, 2016. Abstract P054.
13. F. Maggiolo, R. Gulminetti, C. Mussini, L. Pagnucco, M. Digaetano, S. Benatti, D. Valenti, D. Ripamonti. A dual lamivudine + dolutegravir cART as maintenance strategy in patients with suppressed HIV-RNA. ICAR 2016, OC 76.
14. G. Baldin, A. Borghetti, A. Capetti, V. Barocci, G. Sterrantino, A. Cicullo, M.V. Cossu, A. Mondì, M. Fabbiani, A. De Luca, S. Di Giambenedetto, ODOACRE Study Group. Efficacy and Safety of Lamivudine-Dolutegravir in a Multicenter Cohort of HIV-infected, Virologically Suppressed Patients. ICAR 2016, OC 77.
15. Reynes J, Meftah N and Montes B. Dual regimen with dolutegravir and lamivudine maintains virologic suppression even in heavily treatment-experienced HIV-infected patients: 48-week results from a pilot study (DOLULAM). International Congress of Drug Therapy in HIV Infection; 23-26 October 2016, Glasgow, UK. Abs P080.

Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali – monoterapie

1. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, Orkin C, Chen F, Lee V, Winston A, Gompels M, Fox J, Scott K, Dunn DT, for the Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) Trial Team. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2015 Oct;2(10):e417-26. doi:10.1016/S2352-3018(15)00176-9.
2. Oddershede L, Walker S, Paton N, Stöhr W, Dunn D, Sculpher M. Cost-effectiveness analysis of protease inhibitor monotherapy vs. ongoing triple-therapy in the long-term management of HIV patients. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19498. doi: 10.7448/IAS.17.4.19498. eCollection 2014.
3. Arribas J, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A, Hadacek MB. Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19788. doi:10.7448/IAS.17.4.19788. eCollection 2014.
4. Spagnuolo V, Galli L, Bigoloni A, Nozza S, d'Arminio Monforte A, Antinori A, Di Biagio A, Rusconi S, Guaraldi G, Di Giambenedetto S, Lazzarin A, Castagna A. Atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: 96-week analysis results of the MODAT study. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19806. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19806>
5. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, Rubio R, González-García J, Miralles P, Pérez-Eliás MJ, Ocampo A, Hernando A, Estrada V, Clotet B, Podzamczar D, Arribas JR. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther*. 2009;14(2):195-201.
6. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, Cavassini M, Yerly S, Vernazza PL; Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2347-54. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833db9a1.
7. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas JR, Arenas-Pinto A, Fehr J, Gerstoft J, Horban A, Clotet B, Ripamonti D, Girard PM, Hill AM, Moecklinghoff C. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. *AIDS*. 2015;29(14):1811-20.
8. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load \leq 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012 Aug;13(7):398-405.
9. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabié A, Meynard JL, Ponscarne D, Ajana F, Slama L, Curjol A, Cuzin L, Schneider L, Taburet AM, Marcelin AG, Katlama C; MONOI ANRS 136 Study Group. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar;67(3):691-5.
10. Pinnetti C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Ottou S, Tommasi C, Zaccarelli M, Perno CF, Capobianchi MR, Girardi E, Antinori A, Ammassari A. Randomized trial of DRV/r or LPV/r QD monotherapy vs maintaining a PI/r-based antiretroviral regimen in persons with suppressed HIV replication. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19809. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19809>
11. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakoob R, Kinloch S, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials*. 2013 Jan-Feb;14(1):45-50.
12. Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Castagna A, De Luca A, Celesia BM, Galli M, Mussini C, Pinnetti C, Spagnuolo V, d'Arminio Monforte A, Ceccherini-Silberstein F, Andreoni M, on behalf of Icona Foundation Study and mono-PI/r database Study Cohorts. Refining criteria for selecting candidates for a safe lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients virologically suppressed. Submitted
13. Ferretti F, Bigoloni A, Longo V, Galli L, Passeri L, Gerevini S, Spagnuolo V, Lazzarin A, Cinque P, Castagna A. Cerebrospinal fluid markers in long-term atazanavir/ritonavir monotherapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015; Seattle, Washington. Abs 443.
14. Gianotti N, Galli L, Maserati R, Sighinolfi L, Ripamonti D, Palvarini L, Lo Caputo S, Focà E, Celesia BM, Baldelli F, Sterrantino G, Lazzarin A. Monotherapy with darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir versus standard antiretroviral therapy: a randomized clinical trial (2pm Study). *New Microbiol*. 2016 Aug 23;39(3).
15. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, Godfrey C, Bastow B, Ray MG, Wang H, Coombs RW, McKinnon J, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group 5201 Study Team. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006 Aug 16;296(7):806-14.
16. Karlström O, Josephson F, Sönnnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Apr 1;44(4):417-22.

Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere

1. Mora-Peris B, Watson V, Vera JH, Weston R, Waldman AD, Kaye S, Khoo S, Mackie NE, Back D, Winston A. Rilpivirine exposure in plasma and sanctuary site compartments after switching from nevirapine-containing combined antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun;69(6):1642-7. doi: 10.1093/jac/dku018.

2. Allavena C, Dailly E, Reliquet V, Bonnet B, Pineau S, André-Garnier E, Boutolle D, Bouquié R, Raveleau A, Bouchez S, Billaud E, Raffi F. Switching from tenofovir/emtricitabine and nevirapine to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Oct;69(10):2804-8. doi: 10.1093/jac/dku187.
3. Gianotti N, Poli A, Nozza S, Spagnuolo V, Tambussi G, Bossolasco S, Cinque P, Maillard M, Cernuschi M, Galli L, Lazzarin A, Castagna A. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2015 Jul 30;18(1):20037. doi: 10.7448/IAS.18.1.20037.
4. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, Ramanathan S, Wang MH, White K, Chuck SK, Cheng AK. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013 Sep-Oct;14(5):216-23. doi: 10.1310/hct1405-216.
5. Cazanave C, Reigadas S, Mazubert C, Bellecave P, Hessamfar M, Le Marec F, Lazaro E, Peytavin G, Bruyand M, Fleury H, Dabis F, Neau D. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012-2014. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Mar 12;2(1). doi: 10.1093/ofid/ofv018.
6. Pinnetti C, Di Giambenedetto S, Maggiolo F, Fabbiani M, Sterrantino G, Latini A, Lorenzini P, Ammassari A, Loiacono L, Bellagamba R, Boumis E, Cauda R, Antinori A, Zaccarelli M. Switching to Coformulated Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir in Virologically Suppressed Patients: Data From a Multicenter Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Dec 1;70(4):e147-50. doi: 10.1097/QAI.0000000000000727.
7. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shamblaw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard PM, Huhn G, Plummer A, Liu YP, Cheng AK, McCallister S; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):43-52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.
8. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, Avihingsanon A, Crofoot G, Benson P, Lichtenstein K, Ramgopal M, Chetchotisakd P, Custodio JM, Abram ME, Wei X, Cheng A, McCallister S, SenGupta D, Fordyce MW; GS-US-292-0112 Study Team. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 15;71(5):530-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000000908.
9. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, Girard PM, Henry K, Nguyen T, Piontkowsky D, Garner W, White K, Guyer B. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):590-9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70796-0.
10. Mills A, Garner W, Pozniak A, Berenguer J, Speck RM, Bender R, Nguyen T. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *PLoS One*. 2015;8(4):359-71. doi: 10.1007/s40271-015-0129-9.
11. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, Shamblaw D, Flamm J, Ebrahimi R, Porter D, White K, Hindman J, Elbert E, De-Oertel S, Fralich T. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS*. 2014 Jan 28;28(3):335-44. doi: 10.1097/QAD.0000000000000087.
12. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, Nguyen T, Ebrahimi R, White K, Piontkowsky D. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):581-9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70782-0.
13. Lake J, Tottier B, Garcia-Diaz J, et al. STRIIVING: Switching to dolutegravir/abacavir/lamivudine fixed dose combination (DTG/ABC/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression at 48 weeks. 21st International AIDS Conference 2016, Durban, South Africa, Abstract THAB0203.
14. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, Horban A, Wirtz V, Odeshoo L, Van den Dungen M, Gruber C, Ledesma E; SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1484-92. Epub 2007 Apr 25.
15. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F, Knobel H, Cosin J, Ferrer E, Arranz JA, Roca V, Vidal F, Murillas J, Pich J, Pedrol E, Libre JM, Dalmáu D, García I, Aranda M, Cruceta A, Martínez E, Blanco JL, Lazzari E, Gatell JM; ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 May 1;51(1):29-36.
16. Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Pizzigallo E, Vecchiet J. Improved metabolic profile after switch to darunavir/ritonavir in HIV positive patients previously on protease inhibitor therapy. *J Med Virol*. 2013; 85(5):755-9.

Altre strategie di ottimizzazione

1. Raffi F, Orkin C, Clarke A, et al. Long-term (96-week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) in HIV-infected, virologically suppressed adults. *International Congress of Drug Therapy in HIV Infection; 23-26 October 2016, Glasgow, UK*. Abs O125.
2. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shamblaw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard PM, Huhn G, Plummer A, Liu YP, Cheng AK, McCallister S; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):43-52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.
3. Pozniak A, Arribas JR, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A, Crofoot G, Lichtenstein KA, Ramgopal M, Chetchotisakd P, Fordyce MP. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment CROI 2015, Abstract n. 795.
4. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, Scribner A, Shamblaw D, Saag M, Cao H, Martin H, Das M, Thomas A, Liu HC, Yan M, Callebaut C, Custodio J, Cheng A, McCallister S. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Aug 1;69(4):439-45. doi: 10.1097/QAI.0000000000000618.
5. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (RPV/FTC/TDF) to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide (RPV/FTC/TAF): safety and efficacy through 48 weeks. *International Congress of Drug Therapy in HIV Infection; 23-26 October 2016, Glasgow, UK*. Abs O124.
6. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fatkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):396-407. Epub 2010 Jan 12.
7. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmáu D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Leyes M, Pedrol E, Force L, de Lazzari E, Gatell JM. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS*. 2007 Jan 30;21(3):367-9.
8. Curran A, Martínez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, Podzamczar D, Burgos J, Lonca M, Domingo P, Gatell JM, Ribera E. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS*. 2012;26:475-81.
9. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, Pokrovsky V, Lazzarin A, Pialoux G, Sanz-Moreno J, Balogh A, Vandeloise E, Biguenet S, Leleu G, Delfraissy JF. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther*. 2010;15(7):993-1002. doi: 10.3851/IMP1666.
10. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, Zhao HH, Ross LL, Shaefer MS; ARIES Study Team. ARIES 144 week results: durable

FALLIMENTO TERAPEUTICO

La disponibilità attuale di farmaci antiretrovirali di varie classi, potenti e ben tollerati consente di impostare regimi duraturi nel tempo nella stragrande maggioranza dei pazienti. Esiste tuttavia ancora oggi una quota di pazienti non trascurabile, in fallimento terapeutico per la presenza di una risposta virologica subottimale (*fallimento virologico*), di una risposta immunologica insoddisfacente (*fallimento immunologico*) e, in minor misura, di una progressione clinica (*fallimento clinico*). Le ragioni per una modifica della terapia antiretrovirale in caso di fallimento virologico sono solide, complesse e articolate. Vi è invece molta incertezza sulla definizione, sui meccanismi patogenetici e sui possibili interventi terapeutici in presenza di fallimento immunologico nel paziente virologicamente soppresso. In particolare, gli studi fatti con questo obiettivo hanno portato alla conclusione che l'utilizzo di IL-2 non è raccomandato [1] e che il beneficio clinico derivante dalla modifica o dall'intensificazione del regime antiretrovirale in atto con raltegravir [2-3] o maraviroc [4-5] è risultato incerto, di evidenza insufficiente per raccomandarne un utilizzo nella pratica clinica (Tabella 1).

Tabella 1 - Definizione di fallimento terapeutico e relative azioni.

	DEFINIZIONE	AZIONI	MODIFICA cART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Fallimento virologico	<ul style="list-style-type: none"> Mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico < 50 copie/mL dopo 24 settimane dall'inizio della stessa; Ripresa della replicazione virale plasmatica, confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa*. 	<ul style="list-style-type: none"> Valutare/rivalutare l'aderenza; Valutare/rivalutare eventuali interazioni farmacologiche; Effettuare il test di resistenza per N(t)RTI, NNRTI, IP (per INI e IF se applicabile); Effettuare la determinazione del tropismo virale** 	Si	[A]	[7-8, 14-45]
Fallimento immunologico	Incapacità a recuperare o mantenere un recupero di linfociti T CD4+ > 350 cellule/ μ L, pur in presenza di una soppressione virologica.	Indagare la presenza di infezioni opportunistiche e non opportunistiche concomitanti, l'utilizzo di immunomodulanti (es.: interferoni), chemioterapici e citostatici, steroidi e valutare il ruoli di alcune associazioni di antiretrovirali.	Opzionale	[C]	[1-6]
Fallimento clinico	Insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati pur in presenza di una risposta virologica.	Considerare in diagnosi differenziale l'insorgenza di IRIS e le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano.	Opzionale	[C]	[13]
(*) = Pazienti con viremie al basale > 100.000 copie/mL, che non abbiano raggiunto una soppressione completa della replicazione virale a 24 settimane, non sono da considerarsi in fallimento virologico se è possibile documentare una riduzione progressiva e costante della viremia in controlli ravvicinati. (***) = La determinazione del tropismo virale in pazienti anche in pazienti in terapia con regimi non contenenti maraviroc (MVC) consente una valutazione ragionata sulle opzioni terapeutiche residue nell'ottica di strategie di sequenziamento efficaci.					

Fallimento virologico

La gestione del paziente in fallimento virologico prevede innanzitutto una valutazione attenta di tutti i fattori, legati all'ospite, al virus o alla terapia assunta che possano contribuire, indipendentemente, a favorire la ripresa della replicazione virale (Tabella 2). La correzione e la risoluzione, ove possibile, delle problematiche presenti è un obiettivo imprescindibile nel raggiungimento della soppressione virologica e deve precedere o accompagnare la modifica del regime antiretrovirale [A].

Tabella 2 - Fattori favorevoli al fallimento virologico.

Caratteristiche del paziente	
	<ul style="list-style-type: none"> Elevato set-point viremico. Basso nadir T CD4+. Precedente diagnosi di AIDS. Comorbidità. Presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito. Precedente fallimento. Mancata aderenza. Discontinuità nel percorso di cura.

Caratteristiche del regime in atto	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti collaterali e/o tossicità. • Complessità del regime. • Farmacocinetica subottimale del regime cART o del regime complessivo del paziente (ossia compreso eventuali altri farmaci prescritti oltre la cART) • Assunzione errata del regime (tempistica, indicazioni alimentari, ecc.).
---	--

Modifica del regime antiretrovirale

Vi è un dibattito aperto sul “valore soglia” di viremia plasmatica da utilizzare per definire al meglio il rischio di fallimento virologico a breve, medio e lungo termine e vi sono in corso studi sia sulla possibile associazione tra blip viremico” e rischio di fallimento virologico sia sulla possibile relazione tra presenza di viremia residua e rischio di fallimento virologico. Nella Tabella 3 sono riportate le attuali raccomandazioni in relazione ai valori di viremia plasmatica e al risultato del test di resistenza.

Tabella 3 - Modifica del regime antiretrovirale in atto in relazione ai valori di viremia plasmatica e al risultato del genotipo.

CONDIZIONE	MODIFICA DEL REGIME ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE [FORZA/EVIDENZA]	NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Paziente con viremia residua (1-49 copie/mL).	Non indicato.	-		[14-16]
Paziente con <i>blip</i> viremici (50-200 copie/mL), isolati, non consecutivi, intervallati da viremie non rilevabili, genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Non indicato.	-	Raccomandati controlli ravvicinati della viremia e verifica dell'aderenza.	[10]
Paziente con <i>bassa viremia persistente</i> (50-200 copie/mL) con genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza. Paziente con singola viremia oltre le 200 copie/mL, seguita da viremie non rilevabili, con genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Opzionale.	[CII]	- Da considerare il tipo di terapia in corso (alta o bassa barriera genetica), durata della viremia rilevabile (nel caso di <i>bassa viremia persistente</i>), grado di aderenza. - In caso di mancato cambio di terapia, raccomandati controlli ravvicinati della viremia. - La condizione va valutata anche alla luce della viremia di partenza (Vedi (*) nella Tabella 1).	[14-16,42]
Paziente con viremia > 200 copie/mL (determinazioni saltuariamente ripetute, intervallate da viremie non rilevabili), genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Moderatamente raccomandato.	[BII]	- Da considerare tipo di terapia in corso (alta o bassa barriera genetica). Si consiglia una verifica dell'aderenza. - In caso di mancato cambio di terapia, controlli ravvicinati della viremia. - La condizione va valutata anche alla luce della viremia di partenza (Vedi (*) nella Tabella 1).	[10, 14-16,42]
Paziente con viremia stabilmente > 200 copie/mL (almeno due determinazioni consecutive) o presenza di mutazioni associate a resistenza alla cART in corso con viremia tra le 50 e le 200 copie/mL.	Fortemente raccomandato.	[AII]		[17-27, 29,33-39, 43-45]

La scelta del nuovo regime antiretrovirale e la precocità o meno dell'intervento terapeutico sono inoltre condizionate dal risultato del test di resistenza, dalla presenza di intolleranza o tossicità ad alcuni antiretrovirali, dalle possibili interazioni con altre terapie assunte dal paziente e devono essere valutate in relazione al rischio di progressione clinica e al numero di opzioni terapeutiche concretamente disponibili; **a questo riguardo è in corso oggi una discussione sui possibili limiti di utilizzo di algoritmi quali GSS nella pratica clinica [48].**

Nella Tabella 4 sono riportate le considerazioni principali in merito all'impostazione del regime antiretrovirale successivo al fallimento virologico. In pazienti con precedenti fallimenti virologici o con complesse terapie in atto non è possibile dare indicazioni generali; il confronto con gli esperti in materia e/o l'invio dei pazienti in centri nei quali siano disponibili nuove opzioni terapeutiche può tradursi in un chiaro beneficio per il paziente.

Tabella 4 - Principi guida per l'impostazione di un nuovo regime antiretrovirale nel paziente in fallimento virologico.

PRINCIPIO GUIDA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare tutti i test di resistenza effettuati in precedenza dal paziente, in quanto alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i test standard.	[AII]	[28]

In presenza di farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 (preferibilmente 3) farmaci appartenenti a classi diverse (*).	[A]	[17-27, 29, 33-39, 43-45]
In presenza di < 2 farmaci attivi considerare l'utilizzo di farmaci usati in precedenza (**).	[A]	[17-27, 30-31]
In presenza di ≤ 1 solo farmaco attivo, la scelta tra modificare la terapia antiretrovirale o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo.	[A]	[30-31, 33-36, 48]
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime selezionato, anche in relazione alla terapia complessiva del paziente.	[BII]	[38]
(*) = In questo contesto il mantenimento di NRTI, in presenza di resistenza alla classe, non è indicato ed è associato ad un aumentato rischio di mortalità [26]. Alcuni fattori sono associati a una risposta virologica più favorevole indipendentemente dal tipo di regime utilizzato (es.: bassa viremia ed elevati T CD4+ al momento della modifica del regime, utilizzo di un farmaco di una nuova classe, numero di farmaci attivi e di conseguenza il GSS - Genotypic Susceptibility Score - e il PSS - Phenotypic Susceptibility Score - ad essi correlati).		
(**) = Valutare il beneficio clinico legato al mantenimento di 3TC o FTC in presenza della mutazione M184V e valutare il riutilizzo di enfuvirtide [30-31].		

Fallimento di una terapia di prima linea basata su NNRTI di prima generazione o INI

L'utilizzo di un IP/r in associazione a 2NRTI costituisce ad oggi l'opzione più consolidata nella gestione del fallimento di una terapia di prima linea basata su NNRTI di prima generazione o INI [A].

In linea con questa posizione sono i risultati di due importanti studi condotti in Africa. Nel primo [25] con endpoint primario virologico non si sono osservate differenze in termini di efficacia virologica a 48 settimane nei pazienti trattati con LPV/r +2-3 NRTI (81%) o con LPV/r + RAL (83%); il secondo condotto nell'Africa sub-sahariana con endpoint primario composito (clinico, immunologico, virologico) a 96 settimane, ha ribadito l'efficacia in senso lato della associazione LPV/r+NRTI, prescritta pur in assenza di una determinazione del genotipo e di un controllo regolare della viremia, comparabile a quella ottenuta con la associazione IP/r +RAL, e superiore a quanto osservato con la monoterapia con IP/r. [37]; nello studio viene sottolineata ancora una volta l'importanza dell'aderenza come fattore predittivo di fallimento virologico [43]. Come alternativa a un regime contenente un IP/r+2NRTI, vanno considerate la associazione di IP/r+RAL [BI], quella di IP/r+DTG [CI] o IP/r+ETR [CI]. Sono attualmente in corso studi volti a valutare efficacia e sicurezza di Doravirina [49] in pazienti in fallimento virologico in presenza di mutazioni per NNRTI (K103N, Y181C, G190A) e di E/C/F/TAF in presenza di mutazioni per NRTI in pazienti in fallimento virologico (TAMS, K65R, M184V/I) o in pazienti in soppressione virologica con mutazioni archiviate (M184V/M184I).

Il fallimento virologico di una terapia di prima linea con E/C/F/T (T66I, E 92K, N155H e Q148H), così come il fallimento virologico a una terapia di prima linea con RAL+2NRTI (Y143H/C, N155H e Q148H/K/R) è frequentemente associato alla selezione di mutazioni associate a resistenza e può essere efficacemente gestito con l'introduzione nel regime successivo di DTG 50 mg BID; non abbiamo al momento dati sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Il fallimento virologico ad un regime contenente DTG 50 mg QD + 2 NRTI non è associato ad oggi alla selezione di mutazioni associate a resistenza a DTG; non abbiamo al momento dati sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Fallimento virologico nelle linee terapeutiche più avanzate

In questo contesto, sono numerosi e convincenti i dati di efficacia virologica relativi all'utilizzo di regimi contenenti gli inibitori dell'integrasi. Pur con alcune differenze tra gli studi legate ai criteri di arruolamento, relativamente al grado e alla documentazione di resistenza ai farmaci antiretrovirali, possiamo attualmente identificare due principali scenari:

- ✓ Resistenza a NNRTI, NRTI, IP, sensibilità a INI - Nell'ambito degli studi BENCHMRK [22] a 156 settimane il 51% dei pazienti nel gruppo trattato con regimi contenenti RAL 400 mg BID ha HIV-RNA <50 copie/mL (vs 22% nel gruppo che aveva ricevuto placebo). A 240 settimane, il 42% dei pazienti inizialmente randomizzati a RAL 400 mg ha ancora HIV-RNA <50 copie/mL. Si è osservato un fallimento virologico nel 36% dei pazienti in trattamento con RAL nella fase in doppio cieco, cui si aggiunge un ulteriore 6% nella fase in aperto. Dei 148 pazienti che avevano effettuato il genotipo, il 40% non presentava mutazioni associate a resistenza a INI, il 60% ha selezionato mutazioni associate a resistenza (nella posizione 143 nel 12%, 155 nel 39%, 148 nel 24% dei casi rispettivamente).

Nello studio GS 145 [28] a 48 settimane, il 59% dei pazienti trattati con Elvitegravir (EVG) 150 mg QD in associazione a un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir e il 58% dei pazienti trattati con RAL 400mg BID

ha HIV-RNA <50 copie/mL. In particolare 16/61 nel gruppo EVG e 15/75 nel gruppo RAL, tra i pazienti in fallimento virologico con genotipo determinato, presentavano mutazioni associate a resistenza a INI (nel 5% e nel 6% dei casi rispettivamente la Q148 H/A).

Nello studio SAILING [32] a 48 settimane, il 71 % dei pazienti trattati con Dolutegravir (DTG) 50 mg QD e il 64% dei pazienti trattati con RAL 400 mg BID ha HIV-RNA < 50 copie (p=0.03) si è osservato fallimento virologico in 21 (6%) nel gruppo trattato con DTG e 45 (12%) nel gruppo trattato con RAL. 16/38 pazienti con genotipo determinato nel gruppo trattato con RAL presentavano mutazioni associate a INI-resistenza; 4/17 dei pazienti con genotipo determinato nel gruppo DTG presentavano mutazioni non associate a resistenza fenotipica a DTG (263R/K; 263K; 151V/I); 1 paziente con preesistente Q148 al basale ha selezionato E138T/A e T97/A).

✓ Resistenza a NRTI, NNRTI, IP e INI:

Il tema è di particolare rilievo in considerazione dell'incremento della prevalenza e dell'incidenza delle mutazioni associate a resistenza a integrasi recentemente segnalato [50]. Negli studi VIKING e in particolare nello studio VIKING-3 [33, 36] a 24 settimane il 69% dei pazienti trattati con regimi includenti DTG 50 mg BID ha HIV-RNA < 50 copie/mL. DTG 50 mg BID mantiene la sua attività antivirale nei confronti della maggioranza dei virus resistenti a RAL e EVG, ma la presenza al basale della Q148 in associazione ad almeno 2 tra le seguenti mutazioni (G140A/C/S, E138A/K/T o L74I) riduce quasi completamente l'attività antivirale di DTG; in linea con questi dati i risultati recentemente pubblicati dello studio VIKING 4 [44].

Un report preliminare ha inoltre segnalato che la selezione delle mutazioni G118R e F121Y, descritta peraltro molto raramente nei pazienti in fallimento a RAL, potrebbe essere associata ad un'estesa cross-resistenza a tutti gli INI attualmente in uso [39]; frequenza e implicazioni in termini di variazioni della capacità replicativa virale e di un possibile sequenziamento intraclassa, legati alla eventuale selezione della R263K in corso di fallimento a DTG sono in corso di definizione [46-47].

E' importante favorire l'accesso dei pazienti con opzioni terapeutiche limitate ai farmaci sperimentali; per i pazienti con resistenza documentata alle tre classi farmacologiche (IP, NNRTI, INI) e/o con opzioni terapeutiche molto limitate, incluso il fallimento virologico a DTG 50 mg BID, sono oggi in corso gli studi sia con fostemsavir (600 mg BID os) [51] che con ibalizumab (800 mg 2/mese ev) [52].

L'insieme dei dati recentemente pubblicati sottolinea, a maggior ragione oggi con la disponibilità in pratica clinica degli INI e degli NNRTI di seconda generazione, l'importanza di effettuare "precocemente" [7-8,] in ogni caso di fallimento virologico la determinazione del genotipo virale per trascrittasi inversa, proteasi, integrasi [41, 45] e la determinazione del tropismo virale [12] per una scelta il più possibile ragionata del regime successivo [A].

Di seguito si riportano le mutazioni associate a resistenza per NNRTI, inibitori della proteasi e dell'integrasi virale.

Tabella 5 - Mutazioni associate a resistenza a NNRTI, IP e INI [40].

	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina	Rilpivirina	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir
L100	I	I	I	I	-	-	-	-	-	-
K101	P	P	P	E, P	-	-	-	-	-	-
K103	N, S	N, S	-	-	-	-	-	-	-	-
V106	M	A, M	-	-	-	-	-	-	-	-
V108	I	I	-	-	-	-	-	-	-	-
I138	-	-	-	A, G, K, Q, R	-	-	-	-	-	-
V179	-	-	-	L	-	-	-	-	-	-
Y181	C, I	C, I	C, I, V	C, I, V	-	-	-	-	-	-
Y188	L	C, L, H	-	L	-	-	-	-	-	-
G190	S, A	A	-	-	-	-	-	-	-	-
H221	-	-	-	Y	-	-	-	-	-	-
P225	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F227	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-
M230	L	L	-	I, L	-	-	-	-	-	-
V32	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-
I47	-	-	-	-	-	V	V, A	-	-	-
I50	-	-	-	-	L	V	-	-	-	-
I54	-	-	-	-	-	M, L	-	-	-	-
L76	-	-	-	-	-	V	V	-	-	-

V82	-	-	-	-	-	-	A, F, T, S	-	-	-
I84	-	-	-	-	V	V	-	-	-	-
N88	-	-	-	-	S	-	-	-	-	-
T66	-	-	-	-	-	-	-	-	I, A, K	-
L74	-	-	-	-	-	-	-	M	-	-
E92	-	-	-	-	-	-	-	Q	Q, G	-
T97	-	-	-	-	-	-	-	A	A	-
E138	-	-	-	-	-	-	-	A, K	-	A, K
G140	-	-	-	-	-	-	-	A, S	-	S, A
Y143	-	-	-	-	-	-	-	R, H, C	-	-
S147	-	-	-	-	-	-	-	-	G	-
Q148	-	-	-	-	-	-	-	H, K, R	R, H, K	H
N155	-	-	-	-	-	-	-	H	H	-

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1548-1559.
- Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med.* 2010Apr;16(4):460-5.
- Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis.* 2011 Apr 1;203(7):960-8.
- Wilkin TJ, Lalama CM, McKinnon J, et al. A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4+T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256. *J Infect Dis.* 2012 Aug 15;206(4):534-42.
- Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, et al. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2013, 14: 8 (11) e 80157
- Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005; 19 (6): 569-75
- Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, et al. Reliability and clinical relevance of the HIV-1 drug resistance test in patients with low viremia levels. *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1156-64
- Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB and Eron J. Resistance to HIV integrase strand transfer Inhibitors among clinical specimens in the United states, 2009-2012. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3) : 423-31
- 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(9428):51-62.
- Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, et al. Virologic Failure Following Persistent Low-level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. *Clin Infect Dis.* 2013 57 (10): 1489-1496
- Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group, Costagliola D, Lodwick R, Ledergerber B, et al. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Feb;12(2):119-27.
- Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, et al. European Consensus Group on clinical management of tropism testing. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* 2011 May;11(5):394-407.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr;10(4):251-61.
- Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012 54 (5) 724-732.
- Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Aug 15;60(5):473-82.
- Gianotti N, Galli L, Salpietro S, et al. . Virological rebound in human immunodeficiency virus-infected patients with or without residual viraemia: results from an extended follow-up. *Clin Microbiol Infect.* 2013 May 15.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2186-2195.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007;369(9568):1169-1178.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006;368(9534): 466-475.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2175-2185.
- Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):355-365.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. BENCHMRK Study Teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013 Jul;13(7):587-96.
- Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1442-1455.
- Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther.* 2010; 15(7):1045-52.
- SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2013 Jun 15;381(9883):2091-9.
- Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV regimens is not inferior to adding NRTI in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2013. Atlanta. Abstract 153LB.
- Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, et al. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. *Antivir Ther.* 2009;14(2):285-91..
- Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jan;12(1):27-35.
- Canducci F, Ceresola R, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (s/GSK1349572) using clonal variants selected in patients failing raltegravir. *J infect. Dis* 2011; 204 (11): 1811- 5.
- Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS.* 2006 Apr 4;20(6):795-803.

31. Cossarini F, L. Galli, Sagnelli C. et al. Survival of HIV-1 infected multidrug- resistant patients re cycling enfuvirtide after a previous failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 51 (2): 179.
32. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013 Aug 24;382(9893):700-8.
33. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis. 2013 Mar 1;207(5):740-8.
34. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, Vittecoq D, Katlama C, Molina JM, Descamps D, Chene G, Yazdanpanah Y; ANRS 139 TRIO Trial Group. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 ; 59(5):489-93.
35. Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Four-year outcome of a PI and NRTI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. New Microbiol. 2014 Apr;37(2):145-51
36. Castagna A, Maggiolo F, Penco G. et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir- Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis 2014; 10(3) 354-62
37. Paton NI, Kitio C, Hoppe A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV Therapy in Africa. N Engl J Med 2014; 371: 234-47
38. Thang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. Drugs 2012; 72 (9): e 1-25
39. Malet I, Arriaga LG, Artese A et al. New raltegravir resistance pathways induce broad cross-resistance to all currently used integrase inhibitors. J Antimicrobial Chemother 2014 ; 69: 2118-2122.
40. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF et al. 2015 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2015;23(4):132-141.
41. Armenia D, Fabeni L, Alteri C, et al; HIV-1 integrase genotyping is reliable and reproducible for routine clinical detection of integrase resistance mutations even in patients with low-level viraemia. J Antimicrob Chemother. 2015 Jun;70(6):1865-7.
42. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, et al. AIDS. 2015 Jan 28;29(3):373-83. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in Treated HIV-1-infected patients. AIDS. 2015 Jan 28;29(3):373-83.
43. Boyd MA, Moore CL, Molina JM, et al. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. Lancet HIV. 2015 Feb;2(2):e42-51.
44. Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. Antivir Ther. 2015;20(3):343-8.
45. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, et al; Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1507-12 2015.
46. Singhroy DN, Wainberg MA, Mespède T, Combination of the R263K and M184I/V resistance substitutions against dolutegravir and lamivudine decreases HIV replicative capacity. Antimicrob Agents Chemother. 2015 May;59(5):2882-5.
47. Oliveira M, Mespède T, Moïsi D, Ibanescu RI, Brenner B, Wainberg MA. The dolutegravir R263K resistance mutation in HIV-1 integrase is incompatible with the emergence of resistance against raltegravir. AIDS. 2015;29(17):2255-2260.
48. Ortu M, Vitiello P, Adorni F, Rossotti R, Di Vincenzo P, Viganò O, Galli M, Rusconi S. Does GSS still maintain relevance on HAART outcome after the introduction of newest active antiretroviral drugs? 48 weeks results. Curr HIV Res 2011;9:625-629.
49. Feng M, Sachs NA, XU M, et al. Doravirine suppresses common nonnucleosides reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations. Antimicrob Agents Chemother 2016 60 (4) 2241-7.
50. Lepik K, Yip B, Robbins MA et al. Prevalence and incidence of Integrase Drug Resistance in BC, Canada, 2009-2015, Abstract 492LB, CROI 2016.
51. Li Z, Zhou N, Sun Y, et al. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS- 626529, the active component of the prodrug BMS-663068, against CD4-independent viruses and HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. Antimicrob Agents chemother 2013 57(9):4172-80.
52. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. J Acquir Immune Defic Syndr 2013 62 (1): 1-9.

INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

L'interruzione terapeutica strutturata è stata estensivamente studiata in differenti gruppi di pazienti: infezione acuta, soppressione virologica e fallimento virologico associato a multiresistenza. Se l'obiettivo generale nei primi due casi era quello di favorire la qualità di vita del paziente e il risparmio di opzioni terapeutiche, nell'ultimo caso era invece quello di far riemergere varianti virali con conservata sensibilità ai farmaci e/o di sfruttare la riduzione di fitness virale associata alla selezione di alcune mutazioni, in particolare la M184V.

Pur con alcune controversie sul tema e il possibile riaprirsi di nuove prospettive, in particolare per i pazienti trattati precocemente durante l'infezione acuta, l'interruzione terapeutica strutturata è risultata generalmente associata ad un maggior rischio di progressione clinica e di complicanze. Nella Tabella 1 sono riassunte le indicazioni attuali.

Tabella 1 - Indicazioni nelle fasi dell'infezione da HIV in merito all'interruzione terapeutica strutturata.

FASE DELL'INFEZIONE	INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Infezione acuta (in soppressione virologica).	Opzionale.	[CIII]	[1-2]
Infezione cronica (in soppressione virologica) (*).	No.		[3-5]
Fallimento virologico associato a multiresistenza (**).	No.		[6-8]

(*) = In base ai dati di uno studio italiano [4] l'interruzione terapeutica completa potrebbe essere presa in considerazione in pazienti in soppressione virologica e cellule T CD4+ elevate con problemi rilevanti di tossicità agli antiretrovirali e indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale. In questo caso è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio del paziente.
(**) = In base ai dati di uno studio italiano [6] anche l'interruzione terapeutica parziale con il mantenimento nel regime della sola lamivudina in pazienti in fallimento virologico con virus multiresistente è attualmente generalmente sconsigliata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Fidler S, Porter K, Ewings F, et al; SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med. 2013;368:207-11
2. Williams JP, Hurst J, Stöhr W, et al; HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. Elife. 2014;3:e03821.

- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment N Engl J Med. 2006;355(22):2283-96.
- Maggiolo F, Airoidi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART AIDS. 2009;23(7):799-807.
- Assoumou L, Weiss L, Piketty C, et al; A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control AIDS. 2015;29(15):2003-7.
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med. 2001;344(7):472-480.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 2003;349(9):837-846.
- Castagna A, Galli L, Bigoloni A et al. Impact of Lamivudine Monotherapy in failing patients with multidrug-resistant HIV: final 48 weeks results (MONO-AIFA FARM7PAZS3). 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 11-15 november 2012 Glasgow, UK , P 314.

ADERENZA

In generale, l'aderenza è la capacità del paziente di seguire tutte le raccomandazioni del medico a riguardo della terapia prescritta (orario, dose e frequenza). In particolare, l'aderenza ai farmaci anti-HIV determina il successo virologico, immunologico e clinico. In conseguenza, la costante verifica dell'aderenza alla cART e l'analisi delle motivazioni di una eventuale assunzione subottimale, nonché azioni mirate al suo ripristino o mantenimento sono elementi imprescindibili della visita clinica. Infine, anche la valutazione dell'aderenza alla *terapia complessiva* del paziente, che sovente può riguardare l'assunzione di diversi farmaci per il trattamento delle comorbidità, può essere fondamentale per garantire il benessere del paziente.

Tabella 1 - Importanza dell'aderenza a un regime cART e relative azioni a sostegno.

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Un'aderenza ottimale è essenziale al fine di ottenere e mantenere il successo virologico, immunologico e clinico.	Verificare i comportamenti di non-aderenza e sostenere la corretta assunzione dei farmaci a ogni visita; anche in soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL.	[AII]	[1]
Un'aderenza ottimale può comportare beneficio anche sulle patologie concomitanti e sui parametri virologici più innovativi.	Illustrare i potenziali vantaggi della aderenza alla terapia su diversi obiettivi terapeutici: <ul style="list-style-type: none"> Sulle comorbidità (es.: HPV, HBV, HCV); Sulla replicazione plasmatica al di sotto delle 50 copie/mL (viremia residua) e sull'HIV-DNA provirale. 	[AII] [BII]	[1,2]
L'aderenza ottimale riduce la trasmissione sessuale dell'infezione.	Illustrare gli aspetti positivi della ridotta contagiosità sia dal punto di vista individuale, coinvolgendo (se applicabile) anche il/la partner, sia collettivo.	[AII]	[3]
L'aderenza sub-ottimale può comportare la riduzione delle future opzioni terapeutiche e di conseguenza l'aumento dei costi legati all'assistenza.	Informare il paziente sul rischio di: <ul style="list-style-type: none"> Fallimento terapeutico e sviluppo di mutazioni di resistenza; Riduzione delle opzioni terapeutiche; Comparsa di segni e sintomi di malattia. 	[AII]	[4]
Durante la gravidanza l'aderenza è elemento imprescindibile per ridurre il rischio di trasmissione verticale di HIV	<ul style="list-style-type: none"> Verificare e sostenere l'aderenza ad ogni visita; Indagare nei primi mesi nausea e vomito che possono ridurre l'aderenza; Motivare la donna spiegando l'importanza di HIV-RNA <50 copie/mL durante la gravidanza ed al parto. 	[AII]	[5]

Tabella 2 - Fattori associati alla non-aderenza, situazioni di maggiore vulnerabilità e azione d'intervento al fine di favorire la corretta assunzione della cART.

FATTORE/SITUAZIONE	AZIONE D'INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La presenza di barriere per una corretta assunzione della cART riguardanti il regime terapeutico, le terapie concomitanti (<i>polypharmacy</i>), le caratteristiche del paziente e le variabili legate all'ambiente di cura.	Indagare e gestire: complessità del regime, presenza di sintomi, o effetti collaterali, o ridotta tollerabilità, attrito tra schema posologico e stile di vita, presenza di psicopatologia (depressione, ansia o rabbia), abuso di alcol/sostanze stupefacenti, numero di farmaci concomitanti, priorità competitive (incertezza alimentare), regime carcerario, difficoltà nell'accesso alla struttura di cura, stigma, timore di perdere la privacy, mancata disclosure dell'infezione .	[AII]	[6-11]
Una maggiore complessità posologica del regime antiretrovirale.	Prediligere l'uso di: <ul style="list-style-type: none"> Single Tablet Regimen (STR); Co-formulazioni farmacologiche (Fixed Dose Combinations (FDC)); Regimi QD; Minor numero di pillole possibile. 	[BIII]	[12-13]

Lo switch verso una cART composta dai medesimi principi attivi, ma con un aumento del numero di farmaci/pillole (abbandono di co-formulazioni).	Prima di cambiare bisogna: <ul style="list-style-type: none"> • Verificare eventuali periodi di ridotta aderenza e le relative motivazioni; • Indagare la comparsa di effetti collaterali; • Intensificare il monitoraggio dell'aderenza; • Ribadire l'importanza dell'aderenza per mantenere il successo terapeutico. 	[BIII]	[14]
Condizioni virologiche, specifiche fasi della cART e alcuni regimi antiretrovirali con rischio aumentato di fallimento virologico.	Intensificare il monitoraggio dell'aderenza: <ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti con <i>blip</i> virali; • Nella fase d'induzione della risposta virologica; • Nei primi 12-24 mesi di soppressione virologica; • Nelle <i>dual</i> e monoterapie antiretrovirali. 	[BII]	[15]
Presenza di fattori di rischio per interruzioni di terapia non concordate o auto-sospensione parziale del regime.	<ul style="list-style-type: none"> • Intensificare il monitoraggio dell'aderenza evitando atteggiamenti giudicanti. • Utilizzare regimi con elevata barriera farmacologica. 	[BII]	[16]
Persone con condizioni di maggiore vulnerabilità.	<ul style="list-style-type: none"> • Porre più attenzione alla rilevazione dell'aderenza in: donne, adolescenti e giovani adulti, immigrati, in chi abusa di alcol e/o sostanze stupefacenti, pazienti con co-morbidità (sindrome depressiva; coinfezione HBV/HCV). detenuti, disagio socio-economico; • Contemplare interventi di sostegno specifici. 	[BII] [AII]	[17]
Presenza di eventi avversi potenzialmente riferibili alla terapia.	<ul style="list-style-type: none"> • Indagare a ogni visita. • Verificare l'eventuale associazione con la terapia in atto. • Modificare, laddove necessario, la terapia anche in modo preventivo. • Studiare le potenziali interazioni farmacologiche con altri farmaci prescritti. 	[AII]	[18]
Un regime terapeutico complessivo difficilmente sostenibile in termini di schedula di assunzione da parte del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> • Indagare i farmaci assunti e verificarne l'effettiva necessità. • Semplificare per quanto possibile la schedula giornaliera. • Rinforzare la motivazione del paziente. • Suggerire un "gradiente" di rilevanza delle terapie prescritte dando alla cART una posizione di massimo rilievo. • Favorire l'aderenza alla cART all'interno della schedula giornaliera del paziente con dispositivi con funzione di "ricordo". 	[AII]	[16-18]

Tabella 3 - Modalità di indagine e metodologia di rilevazione dell'aderenza.

INDAGINE	METODOLOGIA DI RILEVAZIONE/AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Stima dell'aderenza in modo integrato e multidisciplinare.	Al fine di aumentare la capacità di rilevazione si consiglia di: <ul style="list-style-type: none"> • Integrare la stima effettuata dal medico, con quella dello staff infermieristico, del farmacista e, laddove applicabile, dello psicologo, o dell'assistente sociale. 	[BI]	[19-21]
Aderenza auto-riportata da parte del paziente.	E' il metodo più appropriato: <ul style="list-style-type: none"> • Occorre un atteggiamento non giudicante; • Consente la verifica dell'aderenza di routine e in maniera strutturata; • Permette il monitoraggio longitudinale; • Identifica le barriere alla buona aderenza; • Tende a sovrastimare la reale aderenza. L'affidabilità si correla con un migliore rapporto medico-paziente.	[AII]	[17]
Verifica delle diverse tipologie di non-aderenza e la natura "intenzionale" e "non-intenzionale" del fenomeno.	Prestare attenzione a: <ul style="list-style-type: none"> • Omissione di pillola/dose; • Deviazioni dall'orario; • "Vacanze" terapeutiche volontarie; • Interruzioni della terapia. In caso di non-aderenza intenzionale, proporre soluzioni alternative concrete e fornire supporto motivazionale.	[BIII]	[17,18]
Metodi oggettivi, quali la regolarità di	Per ottenere informazioni aggiuntive è consigliato:	[BII]	[20]

approvvigionamento dei farmaci e il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali.	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare l'esaurimento delle scorte di farmaco attraverso il riscontro della regolarità di consegna; • Misurare le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali senza preavviso al paziente. 		
--	---	--	--

Tabella 4 - Principi generali di intervento per il sostegno e il miglioramento dell'aderenza.

PRINCIPIO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il riscontro di comportamenti di non-aderenza raccomanda necessariamente l'implementazione di strategie d'intervento.	Le misure d'intervento sono sempre richieste, indipendentemente dalla soppressione virologica.	[AII]	[1,17]
E' consigliabile un approccio multidisciplinare e personalizzato.	<ul style="list-style-type: none"> • La collaborazione multidisciplinare è utile per affrontare le diverse cause della non-aderenza; • Il contributo di persone "pari" è vantaggioso; • La strategia può combinare diversi approcci: <ul style="list-style-type: none"> ○ Modifica della terapia antiretrovirale; ○ Strategie educazionali e comportamentali; ○ Supporto affettivo e da "pari"; ○ Trattamento psicologico/psichiatrico; ○ Supporto sociale. 	[B] [BII] [A] [AII] [BII] [A] [BII]	
L'impiego di dispositivi con funzione di ricordo può essere utile in casi selezionati.	Si possono consigliare: <ul style="list-style-type: none"> • Metodi sonori con funzione di ricordo (sveglia); • Invio automatizzato di SMS da siti Internet; • Applicazioni su smartphone; La strategia è più indicata nei casi di deficit neurocognitivo e con il consenso e collaborazione del paziente.	[BIII] [A] [BII] [AII]	[21,22]
Migliorare la qualità del rapporto medico-paziente e porre particolare attenzione alla comunicazione.	Una buona comunicazione deve essere perseguita a ogni visita clinica e deve coinvolgere il paziente.	[BII]	[23]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ammassari A, Trota MP, Shalev N, Marconi P, Antinori A. Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era. *Antivir Ther.* 2012;17:785-92.
2. Li JZ, Gallien S, Ribaud H, Heisey A, Bangsberg DR, Kuritzkes DR. Incomplete adherence to antiretroviral therapy is associated with higher levels of residual HIV-1 viremia. *AIDS.* 2014;28:181-6.
3. Nachega JB, Uthman OA, Mills EJ, Quinn TC. Adherence to Antiretroviral Therapy for the Success of Emerging Interventions to Prevent HIV Transmission: A Wake up Call. *J AIDS Clin Res.* 2013; 2012(Suppl 4).
4. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS.* 2009;23:1035-46.
5. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, Mills EJ, Ho YS, Stringer JS, McIntyre JA, Mofenson LM. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26:2039-52.
6. Cantudo-Cuenca MR, Jimenez-Galan R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *J Manag Care Pharm.* 2014;20:844-50.
7. Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Lackey M, Ma Q, Renaud F, Vitoria M, Beanland R, Doherty M, Tucker JD. The Role of ARV Associated Adverse Drug Reactions in Influencing Adherence Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Qualitative Meta-Synthesis. *AIDS Behav.* 2016 Sep 9.
8. Daskalopoulou M, Lampe FC, Sherr L, Phillips AN, Johnson MA, Gilson R, Perry N, Wilkins E, Lascar M, Collins S, Hart G, Speakman A, Rodger AJ; ASTRA Study Group. Non-Disclosure of HIV Status and Associations with Psychological Factors, ART Non-Adherence, and Viral Load Non-Suppression Among People Living with HIV in the UK. *AIDS Behav.* 2016 Sep 1.
9. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:291-307
10. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Forget about forgetting: structural barriers and severe non adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2016. Aug 18:1-5.
11. Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD. A Review of the Role of Food Insecurity in Adherence to Care and Treatment Among Adult and Pediatric Populations Living with HIV and AIDS. *AIDS Behav.* 2013 Suppl 5:S505-15
12. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1297-307.
13. Chen Y, Chen K, Kalichman SC. Barriers to HIV medication adherence as a function of regimen simplification. *Ann Behav Med* 2016. Aug 10.
14. Homar F, Lozano V, Martinez-Gomez J, Oyaguez I, Pareja A, Payeras A, Serrano J, Carratala C, Casado MA. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. *Health Econ. Rev.* 2012;2:16.
15. Lima V, Bangsberg D, Harrigan P, Deeks S, Yip B, Hogg R, Montaner J. Risk of Viral Failure Declines with Duration of Suppression on HAART, Irrespective of Adherence Level. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55:460-65.
16. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care.* 2013;25:400-14.
17. Chaichachati KH, Ogbuonji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Bärnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S187-204.
18. Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Lackey M, Ma Q, Renaud F, Vitoria M, Beanland R, Doherty M, Tucker JD. The role of ARV associated Adverse Drug Reactions in influencing adherence among HIV-infected Individuals: a Systematic Review and Qualitative meta-Syntesis. *AIDS Behav* 2016.
19. Van Camp YP, Van Rompaey B, Elseviers MM. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:761-70.
20. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Prev Med.* 2013;57 Suppl:S34-6.
21. Mayer JE, Fontelo P. Meta-analysis on the effect of text message reminders for HIV-related compliance. *AIDS Care* 2016 Aug 1:1-9.

22. Martin CA, Upvall MJ. A mobile Phone HIV medication Adherence Intervention: Acceptability and feasibility study. *Assoc Nurses AIDS Care* 2016.

23. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, Eikermann M. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients - a systematic review. *HIV Med.* 2013;14:583-95.

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 della salute fisica, dello stato psicologico, del benessere di ruolo e sociale oltre che della sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente. Questo concetto si fonda sulla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1948, secondo la quale *la salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale, e non solamente l'assenza di malattia.*

Tabella 1 - Principi generali inerenti la qualità della vita e relative azioni.

PRINCIPIO	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La HRQoL è un aspetto imprescindibile nella cura della persona con infezione da HIV.	Deve essere sempre indagata: <ul style="list-style-type: none"> Alla presa in carico; Ad ogni visita. 	[A]	[1-3]
Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della cART.	La scelta del tipo di farmaci antiretrovirali e del momento d'inizio della terapia deve tenere conto: <ul style="list-style-type: none"> Della tollerabilità dei singoli farmaci; Delle risorse psicologiche del paziente; Dello stile di vita; Della tutela della privacy. E' possibile considerare un cambio di terapia precoce anche in caso di successo virologico e in assenza di problemi clinici: <ul style="list-style-type: none"> Per evitare effetti collaterali futuri; In condizioni di "fatica" da trattamento; Su richiesta esplicita del paziente. 	[BII] [A] [BII] [A] [BII]	[4]
La percezione dello stigma e della discriminazione, associati all'infezione da HIV, causano una ridotta HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> Sostenere l'autostima e fornire supporto psicologico. Ricorrere all'intermediazione di operatori alla pari, laddove disponibili. 	[BII]	[5]
Una disclosure della propria sieropositività appropriata alla persona si associa ad una migliore HRQoL.	<ul style="list-style-type: none"> Indagare il desiderio di disclosure e le paure connesse. Eseguire counselling su chi informare, come comunicare e la tempistica da seguire. Offrire supporto nella comunicazione. 	[BII]	[6]
La semplificazione dei regimi antiretrovirali migliora la HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> Verificare il vissuto della complessità del regime Semplificare, laddove possibile, la cART riducendo il numero di pillole e di somministrazioni 	[A]	[7]
La sostituzione di regimi desueti migliora la HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> Ottimizzare laddove possibile la cART 	[A]	[8,9,10]
La gravidanza, la coinfezione con HCV, le comorbidità, l'età avanzata, l'alcolismo e l'uso di sostanze stupefacenti possono ridurre la HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> Valutare la qualità della vita in modo più attento. Offrire il supporto psicologico. Valutare la necessità di medici specialisti non infettivologi e altre figure professionali (es. assistente sociale, counsellors). Trattare l'epatite C. Inviare presso centri specialistici per il trattamento delle dipendenze. 	[BII]	[11]
I disturbi neurocognitivi associati all'infezione da HIV e le comorbidità psicologiche-psichiatriche possono peggiorare la HRQoL. Un "invecchiamento cognitivo" appropriato si associa a una migliore qualità della vita mentale.	<ul style="list-style-type: none"> Testare il paziente con sintomi auto-risportati o riferiti per disturbi neurocognitivi. Si raccomanda, nei pazienti con disturbi psichiatrici, terapia specifica da stabilire assieme al 	[BII]	[12]

	consulente psichiatra.		
L'attività fisica e lo sport si associano a livelli di qualità della vita più elevati.	<ul style="list-style-type: none"> Promuovere l'esercizio fisico regolare. Suggerire una vita intellettivamente e socialmente attiva. 	[BII]	[13-14]
Il fumo di sigaretta riduce la HRQoL.	<ul style="list-style-type: none"> Indagare l'abitudine del fumo di sigaretta ad ogni visita. Illustrare i pericoli per la salute associati al tabagismo. Indagare le comorbidità (BPCO, MCV, tumori) associate al tabagismo. Consigliare di smettere di fumare Inviare a Centri per la lotta al tabagismo. 	[BII]	[15]
Lo stile di vita e il perseguimento del benessere della vita sessuale contribuiscono a una buona HRQoL, ma si possono anche associare a comportamenti quali l'uso/l'abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, nonché il mancato utilizzo di adeguati mezzi di protezione per le IST.	<ul style="list-style-type: none"> Indagare la salute sessuale e l'impiego del <i>condom</i>. Verificare le IST e HCV. Valutare l'uso di sostanze stupefacenti. Consigliare supporto psicologico. 	[BII]	[16]
La sensazione di rifiuto da parte del personale sanitario percepito dal paziente impatta in maniera negativa sulla qualità della vita del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> Migliorare la qualità del rapporto medico-paziente. Coinvolgere il personale infermieristico e tutte le altre figure professionali nella gestione del paziente. Ricorrere all'intermediazione di operatori alla pari (mediatori culturali, linguistici e rappresentanti dei pazienti) laddove disponibili. 	[BII]	[17]

Tabella 2 - Qualità della vita, terapia antiretrovirale e azioni a supporto.

PRINCIPIO	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'inizio della cART potrebbe determinare la comparsa di nuovi sintomi e un transitorio un peggioramento della HRQoL.	<p>Nella fase di preparazione del paziente alla terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Illustrare i benefici sulla sintomatologia in atto; Anticipare natura/tempistica dei possibili sintomi/effetti collaterali; Fornire informazioni sulla gestione degli sintomi/effetti collaterali; Rassicurare sulla possibilità di controllare/gestire gli sintomi/effetti collaterali. 	[AII]	[1]
La presenza di sintomi/effetti collaterali associati alla terapia antiretrovirale impatta negativamente sulla HRQoL e può essere causa di fallimento terapeutico.	<ul style="list-style-type: none"> Indagare tutti i potenziali effetti collaterali ai farmaci in uso, incluso il dolore, disturbi della sfera sessuale e la qualità del sonno. Verificare l'aderenza alla cART. Valutare il cambio di terapia. 	[BII]	
La redistribuzione del grasso corporeo deve essere monitorata ed evitata in ogni modo, mentre la sindrome lipodistrofica richiede una gestione appropriata.	<p>Eseguire in tutti i pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rassicurazione sull'attuale bassissima incidenza; Il monitoraggio con l'esame obiettivo, le misure antropometriche; La valutazione auto-risportata; Lo switch precoce degli antiretrovirali. <p>Nei casi di sindrome lipodistrofica si raccomanda di:</p> <ul style="list-style-type: none"> Modificare il regime antiretrovirale; Indagare i disturbi depressivi; Fornire supporto psicologico; Fornire percorsi, laddove esistenti, per arginare/correggere "il danno" (es.: fillers); Suggerire l'attività fisica regolare e specifica. 	[BIII]	[18]

Tabella 3 – Metodi e modalità di valutazione della qualità della vita.

AZIONE	METODO E MODALITÀ	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Rilevare la qualità della vita ad ogni visita.	<ul style="list-style-type: none"> Usare un metodo di misurazione standardizzato per la rilevazione della qualità della vita (p.es. WHOQOL-HIV-Bref, ISS-QOL, MOS-HIV, EQ-5D). 	[BII]	[19-21]
Rilevare sintomi oggettivi e soggettivi	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare una scala dei sintomi auto-risportata da parte 	[BII]	[21]

associati all'infezione da HIV e alla terapia antiretrovirale.	<p>del paziente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Definire l'intensità del sintomo. Migliorare la gestione del sintomo da parte del paziente. Migliorare la comunicazione medico-paziente. Modificare il trattamento in base alle esigenze. Incrementare l'efficacia terapeutica a lungo termine. 		
Eseguire lo screening dei sintomi depressivi.	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare strumenti di rilevazione idonei (p.es. CES-D, CES-D10). Eseguire un trattamento specifico, laddove indicato. 	[BII]	[22]
Impiegare personale adeguatamente formato per l'utilizzo di questionari specifici per la misurazione della HRQoL.	<p>Favorire:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'utilizzo dei <i>Patient Reported Outcomes</i> (PROs) più appropriati per l'infezione da HIV; La scelta dello strumento più appropriato; La corretta interpretazione dei risultati. 	[BIII]	[23]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Gakhar H, Kamali A, Holodniy M. Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. *Drugs*. 2013;73:651-72.
- Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, Anderson J, Collins S, Hart G, Sherr L, Lampe FC; ASTRA (Antiretrovirals, Sexual Transmission and Attitudes) Study. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV* 2014; 1e32-40.
- Emlet CA, Fredriksen-Goldsen KI, Kim HJ. Risk and protective factors associated with health-related quality of life among older gay and bisexual men living with HIV disease. *Gerontologist*. 2013;53:963-72.
- Farnham PG, Gopalappa C, Sansom SL, Hutchinson AB, Brooks JT, Weidle PJ, Marconi VC, Rimland D. Updates of lifetime costs of care and quality-of-life estimates for HIV-infected persons in the United States: late versus early diagnosis and entry into care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:183-9.
- Rueda S, Mitra S, Chen S, Gogolishvili D, Globerman J, Chambers L, Wilson M, Logie CH, Shi Q, Morassaei S, Rourke SB. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses. *BMJ Open*. 2016;6(7):e011453.
- Louffy M, Johnson M, Walmsley S, Samarina A, Vasquez P, Hao-Lan H, Madihlaba T, Martinez-Tristani M, van Wyk J. The Association Between HIV Disclosure Status and Perceived Barriers to Care Faced by Women Living with HIV in Latin America, China, Central/Eastern Europe, and Western Europe/Canada. *AIDS Patient Care STDs*. 2016;30:435-44.
- Langebeek N, Sprenger HG, Gisolf EH, Reiss P, Sprangers MA, Legrand J, Richter C, Nieuwkerk PT. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. *HIV Med*. 2014;15:286-90.
- Tiraboschi J, Hamzah L, Teague A, Kulasegaram R, Post F, Jendruleck I, Murray T, Fox J. The Impact of Switching from Atripla to Darunavir/Ritonavir Monotherapy on Neurocognition, Quality of Life, and Sleep: Results from a Randomized Controlled Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Aug 22.
- van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, Rachlis A, Bloch M, Segal-Maurer S, Garner W, Porter D, Bosse M, Piontkowsky D, Chuck SK, De-Oertel S. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. *AIDS*. 2016;30:251-9.
- Wilkins EL, Cohen CJ, Trottier B, Esser S, Smith DE, Haas B, Brinson C, Garner W, Chuck S, Thorpe D, De-Oertel S. Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naïve adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment. *AIDS Care*. 2016;28:401-8.
- Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat*. 2016 Jun 13.
- Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004;15:254-9.
- Erlanson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Mawhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Relationship of physical function and quality of life among persons aging with HIV infection. *AIDS* 2014; 28:1939-43.
- O'Brien KK, Tynan A, Nixon SA, Glazier R. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:2-56.
- Fitzgerald SA, Richter KP, Mussulman L, Howser E, Nahvi S, Goggin K, Cooperman NA, Faseru B. Improving Quality of Care for Hospitalized Smokers with HIV: tobacco Dependence treatment referral and utilization. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2016; 42:219-224.
- Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, Elford J, Johnson MA, Gilson R, Fisher M, Wilkins E, Anderson J, McDonnell J, Edwards S, Perry N, O'Connell R, Lascar M, Jones M, Johnson AM, Hart G, Miners A, Geretti AM, Burman WJ, Lampe FC. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1:e22-31.
- Chen WT, Wantland D, Reid P, Corless IB, Eller LS, Liping S, Holzemer WL, Nokes K, Sefcik E, Rivero-Mendez M, Voss J, Nicholas P, Phillips JC, Brion JM, Rose CD, Portillo CJ, Kirksey K, Sullivan KM, Johnson MO, Tyer-Viola L, Webel AR. Engagement with Health Care Providers Affects Self-Efficacy, Self-Esteem, Medication Adherence and Quality of Life in People Living with HIV. *J AIDS Clin Res*. 2013;4:256.
- Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Squillace N, Stentarelli C, Zona S, Garlassi E, Martinez E. Lipodystrophy and quality of life of HIV-infected persons. *AIDS Rev*. 2008;10:152-61.
- Pereira M, Martins A, Alves S, Canavaro MC. Assessing quality of life in middle-aged and older adults with HIV: psychometric testing of the WHOQOL-HIV-Bref. *Qual Life Res*. 2014;23:2473-9.
- Wu AW, Hanson KA, Harding G, Haider S, Tawadrous M, Khachatryan A, Pashos CL, Simpson KN. Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:42.
- Bucciardini R, Pugliese K, Francisci D, Costantini A, Schiaroli E, Cognini M, Tontini C, Lucattini S, Fuclli L, Di Gregorio M, Mirra M, Fragola V, Pompili S, Murri R, Vella S. Validation of self-reported HIV symptoms list: the ISS-HIV symptoms scale. *AIDS Res Ther* 2016; 13:18.
- Robertson K, Bayon C, Molina JM, McNamara P, Resch C, Muñoz-Moreno JA, Kulasegaram R, Schewe K, Burgos-Ramirez A, De Alvaro C, Cabrero E, Guion M, Norton M, van Wyk J. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*. 2014;1-7.
- Egler K, Lessard D, Lebouché B. A review of HIV-specific Patient-Reported Outcome Measures. *Patient* 2016; Sep 16.

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

FARMACOLOGIA CLINICA

Definizione di Monitoraggio Terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei Farmaci (TDM)

Il TDM rappresenta un utile ausilio al fine di individualizzare la terapia con farmaci per i quali sia stata dimostrata una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto terapeutico e/o tossico, un margine terapeutico limitato ed un'ampia variabilità farmacocinetica inter-individuale [1]. Una valutazione farmacoeconomica ne ha suggerito anche il potenziale vantaggio in termini di riduzione dei costi legati all'assistenza [2].

Classi di farmaci ed applicabilità

- N(t)RTI: non è considerato allo stato attuale di utilità clinica in quanto esse non risultano correlabili alle concentrazioni intracellulari di farmaco attivo [3]. Vi sono alcune evidenze di una possibile associazione tra livelli plasmatici di TDF e presenza di alterazione della funzionalità renale [4, 5], ma allo stato attuale non si configura una ricaduta nella pratica clinica.
- NNRTI, (NVP ed EFV), IP e MVC: la loro misurazione può rappresentare un elemento di utilità clinica [6] [BII].
- Per quanto attiene a DRV, ETV e RAL, pur in presenza di elementi che suggeriscono una relazione concentrazione/efficacia [8, 14, 15], non sono disponibili ad oggi valori di Minima Concentrazione Efficace (MEC), ma vengono comunque riportati i dati mediani attesi sulla base della letteratura in modo da fornire un elemento di confrontabilità nella valutazione dei dosaggi plasmatici. I dati di ELV e DTG sono ancora in fase di definizione.

Tabella 1 - Valori di MEC e di soglia di tossicità dei farmaci antiretrovirali.

FARMACO	EFFICACIA	TOSSICITÀ	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Darunavir [§] (600 mg BID)	3300 (1255-7368)	-	[BII]	[14]
Fosamprenavir	400	-	[BII]	[6]
Atazanavir	150	850	[BII]	[12]
Indinavir	100	500	[AI]	[9,10]
Lopinavir	1000	-	[BII]	[6]
Saquinavir	100-250	-	[BII]	[56]
Efavirenz	1000	4000	[AII]	[7,11]
Etravirina [§]	275 (81-2980)	-	[CIII]	[8]
Nevirapina	1000	-	[BII]	[44]
Tipranavir*	20.500	-	[BII]	[13]
Raltegravir [§]	72 (29-118)	-	[CIII]	[15]
Maraviroc*	>50	-	[BI]	[17]

*Limitatamente ai pazienti con virus multi-resistenti.
[§]Dati di esposizione mediana ricavati da studi clinici in pazienti con virus multi-resistenti.
 NB: I valori di concentrazioni (espressi in ng/ml) sono da intendersi come C_{trough} (a parte EFV per cui si intende la concentrazione del mattino).

Scenari clinici di uso del TDM

- Il ricorso routinario al TDM dei farmaci antiretrovirali non è consigliato in considerazione della scarsità di studi prospettici adeguati [7].
- Il TDM può, invece, essere utile nella gestione di alcuni scenari clinico-terapeutici (vedi Tab.2): in questo caso si raccomanda il ricorso a laboratori soggetti a procedure di controllo di qualità ed al consiglio di esperti nell'interpretazione del risultato [CIII].

Tabella 2- Scenari clinici di utilizzo del TDM.

SCENARIO	FARMACI VALUTATI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale	IP, NNRTI, NRTI, INI	[CIII]	[18]
Gravidanza	ATV/r, DRV/r LPV/r, SQV/r	[CIII]	[19-24]
Pregressi fallimenti con virus resistente	IP con uso di IQ*	[CII]	[14, 25,26]
Tossicità concentrazione-correlata	IDV/r, EFV, ATV	[BI], [BII], [CIII]	[6-12]
Schemi posologici non convenzionali	IP	[CIII]	[12]
Aderenza terapeutica	IP, NRTI	[CIII]	[6-28]
Interazioni farmacologiche	IP, NNRTI, MVC	[BIII]	[2,18]
Dosaggi pediatrici	IP, NNRTI	[BII]	[18]

* = In questo caso utile avvalersi del calcolo del quoziente inibitorio genotipico

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- La gestione delle interazioni farmacologiche rappresenta uno degli scenari clinici più indicati all'utilizzo del TDM [BIII].
- Diversi tipi o classi di farmaci antiretrovirali (NNRTI, IP, MVC) presentano un elevato potenziale di interazione farmacologica in quanto sono in varia misura substrati, inibitori od induttori del sistema del citocromo P450 (in particolare l'isoenzima CYP3A4 ma anche CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19) e della glicoproteina P [6, 13, 18].
- Gli N(t)RTI, ENF, RAL e DTG hanno profili metabolici differenziati e pertanto presentano un potenziale di interazione limitato o scarso [6, 17, 18]. Le co-formulazioni contenenti COBI presentano un *pattern* di interazione che si differenzia da quello di RTV per la maggior selettività isoenzimatica (interazioni che insistono solo su CYP3A4) [18].
- A disposizione del clinico esistono diverse fonti bibliografiche continuamente aggiornate, riguardanti le interazioni tra farmaci antiretrovirali e tra questi ultimi ed altri farmaci, in grado di fornire indicazioni in tempo reale in merito alla associabilità o meno dei composti [18, 29-31].
- Pertanto lo scopo di questa sezione non è quello di riportare in modo analitico i numerosi dati sulle interazioni disponibili in questi siti, ma di fornire strumenti utili nella loro consultazione. Il clinico deve infatti considerare alcune evidenze di ordine pratico (vedi Tabella 3).

Tabella 3 - Principi di utilizzo del TDM nella gestione delle interazioni farmacologiche.

PRINCIPIO DI UTILIZZO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'entità di un'interazione nota può essere imprevedibile nel singolo caso.	[CIII]	[1,29]
La risultante di più interazioni farmacologiche contemporanee è sovente difficile da prevedere..	[CII]	[18,29]
L'entità dell'interazione può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso.	[CIII]	[1, 18, 29]
Un'interazione farmacologica può essere imprevedibile e deve essere sospettata in caso di eventi clinici e terapeutici inattesi.	[CIII]	[18,29]

FARMACOGENOMICA

- La farmacogenomica studia l'associazione tra l'assetto genetico del paziente e il profilo di efficacia o tossicità dei farmaci assunti. Lo scopo è quello di identificare a priori per mezzo dell'analisi genica i soggetti a rischio di inappropriata esposizione farmacocinetica o elevata tossicità della terapia in atto [32].
- La presenza dell'allele HLA-B*5701 dell'MHC di classe I si associa significativamente al rischio di reazione da ipersensibilità da ABC (HSR ABC), con elevato valore predittivo negativo [32]. In Tabella 4 sono riportati i principi di utilizzo del test.
- Altre evidenze farmacogenomiche sperimentali non sono a tutt'oggi risultate in strumenti di utilizzo clinico per la mancanza di studi controllati (Tabella 5), ma possono essere d'aiuto in casi clinici selezionati (per esempio la predittività di UGT1A1*28 per l'iperbilirubinemia da ATV).

Tabella 4 - Principi di utilizzo del test genetico per l'allele HLA-B*5701.

PRINCIPIO DI UTILIZZO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Fortemente raccomandato prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente ABC.	[A]	[32]
Nei pazienti negativi è comunque consigliabile il monitoraggio clinico nelle prime 6 settimane in quanto la possibilità di una forma di HSR da ABC non è da escludere.	[C]	[18,32]
E' altresì consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione per poterne disporre in caso di scelta di regime terapeutico.	[CIII]	[18]

Tabella 5 – Evidenze farmacogenomiche non utilizzate correntemente nella pratica clinica.

FARMACO	EFFETTO	POLIMORFISMI GENETICI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NVP	Ipersensibilità.	CYP2B6 516TT, HLA-Cw*04	[CIII]	[33]
ATV	Iperbilirubinemia.	UGT1A1*28	[BI]	[35]
NRTI	Lipodistrofia.	ApoC3 -455, ARbeta2	[CIII]	[36]
IP	Iperlipidemia	multiple	[CIII]	[37]
TDF	Disfunzione Tubulare.	ABCC10- rs9349256 ABCC2. C24	[CII]	[34,38,39]
EFV	Tossicità neuropsichica, efficacia virologica.	CYP2B6 - 516TT	[BI]	[40]
ATV	Farmacocinetica.	PXR 63396C-->T	[CIII]	[41]
LPV	Farmacocinetica.	OATP1B1	[CIII]	[43]
MVC	Farmacocinetica.	OATP1B1	[CIII]	[42]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 1988. 43 (4):345-53.
2. Perrone V, Cattaneo D, Radice S, Sangiorgi D, Federici AB, Gismundo MR, Medaglia M, Micheli V, Vimercati S, Pallone E, Degli Esposti L, Clementi E. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Jul 14;6:341-8
3. Bazzoli C, Jullien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM. Intracellular Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Patients, and their Correlation with Drug Action. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49 (1):17-45.
4. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, Solera C, Siccardi M, Bonora S, Di Perri G, Soriano V. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010 Apr 24; 24 (7):1064-6.
5. Isabelle Poizot-Martin, C Solas, J Allemand, V Obry-Roguet, S Ronot-Bregigeon, A Menard, O Faucher, and B Lacarelle. Renal Impairment in Patients Receiving a TDF-based cART Regimen: Impact of TDF Concentration? 18th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA February 27 - March 2, 2011, abstract 842.
6. LaPorte CJL, Back BJ, Blaschke T, et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Rev Antivir Ther*, 2006. 3: 4-14.
7. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15(1):71-5.
8. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:695-703.
9. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2003. 17(8):1157-65.
10. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Reiss P, Mahanontharit A, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Burger DM. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(6):1161-7.
11. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther*. 2011;16:189-97.
12. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, Negro E, Clotet B. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit*. 2007; 12: 34-39.
13. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*. 2009;14(5):607-18.
14. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Viganò O, Calcagno A, Cometto C, D'Avolio A, Baietto L, Ghisetti V, Magnani S, Ferramosca S, Vitiello P, Galli M, Rusconi S, Di Perri G. Comparative evaluation of seven resistance interpretation algorithms and their derived genotypic inhibitory quotients for the prediction of 48 week virological response to darunavir-based salvage regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(1):192-200.
15. Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, Nguyen BY, Sklar P, Eron JJ Jr, Wenning L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily versus Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Naive HIV-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):3101-6.
16. de Requena DG, Bonora S, Castagna A, Hasson H, Marucco DA, D'Avolio A, Sciandra M, Trentini L, Di Perri G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic determinants of early virological response to enfuvirtide-based regimens in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):384-7.
17. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczar D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16(5):759-69.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. July 214, 2016; Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
19. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med*. 2011;12:570-9.
20. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med*. 2011;12:166-73
21. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, Antoniou T, Louffy MR. Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther*. 2010;15(4):677-80.
22. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastrì E, Signore F, Vallone C, Tempestilli M, Tommasi C, Mazzitelli L, Narciso P. Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naive pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. *AIDS*. 2010, 24;24(7):1083-4.
23. Pinnetti C, Tamburrini E, Ragazzoni E, De Luca A, Navarra P. Decreased plasma levels of darunavir/ritonavir in a vertically infected pregnant woman carrying multiclass-resistant HIV type-1. *Antivir Ther*. 2010;15(1):127-9.
24. Pacanowski J, Bollens D, Poirier JM, Morand-Joubert L, Castaigne V, Girard PM, Meyohas MC. Efficacy of darunavir despite low plasma trough levels during late pregnancy in an HIV-hepatitis C virus-infected patient. *AIDS*. 2009;23(14):1923-4
25. de Requena DG, Bonora S, Calcagno A, D'Avolio A, Siccardi M, Fontana S, Milia MG, Sciandra M, Garazzino S, Di Garbo A, Baietto L, Trentini L, Di Perri G. Tipranavir (TPV) genotypic inhibitory quotient predicts virological response at 48 weeks to TPV-based salvage regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):1066-71.
26. Molto J, Santos JR, Perez-Alvarez N, et al. Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):3928-3932.
27. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trota MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R, Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Maonforte A; AdCoNA Study Group. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther*. 2004;9(2):291-6.
28. www.hiv-druginteractions.org
29. www.hivinsite.ucsf.edu
30. www.medscape.com/px/hivscheduler
31. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006;7:587-96
32. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008. 358:568-79.
33. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS*. 2011 19;25:1271-80.
34. Rodríguez-Nóvoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, Soriano V. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21(1):41-6.
35. Lubomirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, Martínez R, Cavassini M, Hirschel B, Bernasconi E, Elzi L, Vernazza P. Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of first-line anti-HIV therapy: an observational cohort study.
36. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Brogini V, Lepri AC, Mologni D, Mazzotta F, Monforte AD, Mussini C, Cossarizza A, Galli M; Icona Foundation Study Group. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(14):1769-78.
37. Arnedo M, Taffé P, Sahl R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, Weber R, Vernazza P, Bernasconi E, Dario R, Bergmann S, Beckmann JS, Telenti A, Tarr PE; Swiss HIV Cohort Study. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(9):755-64.
38. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalade M, Morello J, Cuenca L, González-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e108-16.

39. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, Hopper-Borge E, Bonora S, Di Perri G, Back DJ, Khoo S, Pirmohamed M, Owen A. Genetic variants of ABCB1, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis.* 2011;204(1):145-53.
40. Ribaud H, Liu H, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Molsinger-Reif AA, Ritchie MD, Zanger UM, Acosta EP, Morse GD, Gulick RM, Robbins GK, Clifford D, Haas DW. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms on efavirenz pharmacokinetics and treatment response: an AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis.* 2010;202(5):717-22.
41. Siccardi M, D'Avolio A, Baietto L, Gibbons S, Sciandra M, Colucci D, Bonora S, Khoo S, Back DJ, Di Perri G, Owen A. Association of a single-nucleotide polymorphism in the pregnane X receptor (PXR 63396C→T) with reduced concentrations of unboosted atazanavir. *Clin Infect Dis.* 2008;47 (9):1222-5.
42. Siccardi M, D'Avolio A, Nozza S, Simiele M, Baietto L, Stefani FR, Moss D, Kwan WS, Castagna A, Lazzarin A, Calcagno A, Bonora S, Back D, Di Perri G, Owen A. Maraviroc is a substrate for OATP1B1 in vitro and maraviroc plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 521 T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(12):759-65.
43. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, Sora ES, James CE, Gibbons S, Bray PG, Back DJ, Khoo SH, Owen A. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(2):112-20.
44. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczar D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2011; 16(5):759-69.

SEZIONE 2

Patologie Associate all'Infezione da HIV/AIDS

CONCETTI DI CARATTERE GENERALE

Le comorbidità non infettive HIV correlate:

- Condizionano la prognosi della malattia da HIV [AI] [1];
- Giustificano la scelta o il cambiamento della terapia antiretrovirale [AII] [2];
- Richiedono una gestione multidisciplinare del paziente [AIII] [3,13].

Patogenesi

La patogenesi di queste condizioni morbose è il risultato di una complessa interazione tra fattori di rischio relativi a:

FATTORE DI RISCHIO		ASSOCIAZIONE AL FATTORE
Ospite	Fattori genetici/epigenetici	Nonostante siano noti alcuni polimorfismi genetici associati a patologie non infettive HIV correlate, la loro valutazione non rientra nella pratica clinica.
	Fattori Immunologici	<ul style="list-style-type: none"> • Sia l'immunodeficit sia l'immunoattivazione sostenuti da HIV e da co-infezioni associate (es, HCV, CMV, HSV1, ecc) contribuiscono al rischio e alla patogenesi delle comorbidità. • Il nadir dei CD4 rappresenta un indicatore della gravità del danno immunitario. • L'immunoattivazione caratterizza lo stato di infiammazione sistemica e tissutale in grado di accelerare i meccanismi di senescenza cellulare e d'organo.
	Abitudini di vita	Il riconoscimento e la correzione degli stili di vita (fumo, dieta e attività fisica) rappresentano gli interventi più efficaci per la prevenzione e il trattamento delle comorbidità non infettive.
Virus (per azione diretta legata alla replicazione virale ovvero azione indiretta legata allo stato di immunodeficit o immunoattivazione)	<ul style="list-style-type: none"> • Il controllo della replicazione virale di HIV non è sufficiente ad annullare il danno infiammatorio associato alla malattia. • Le co-infezioni associate all'infezione da HIV (virus epatitici, virus erpetici, ecc.) rappresentano un rischio additivo per le comorbidità non infettive HIV correlate. 	
Farmaco (associazioni di farmaci antiretrovirali per tossicità legata al regime corrente o all'esposizione cumulativa)	La tossicità farmacologica può aumentare il livello di rischio per danno d'organo [4].	

Inquadramento Clinico

L'*inquadramento clinico* si attua attraverso la valutazione del rischio globale per patologia non infettiva associata all'infezione da HIV e si basa su livelli successivi di valutazioni e azioni che possono richiedere interventi specialistici.

VALUTAZIONI E AZIONI	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Individuazione dei fattori di rischio usuali per singola patologia non infettiva	HIV rappresenta un fattore di rischio indipendente, per danno d'organo e insufficienza d'organo terminale.	[AIII]	[5]
2. Stratificazione del rischio clinico attraverso algoritmi di screening	In assenza di algoritmi in grado di stimare il rischio specifico per l'infezione da HIV, possono essere considerati quelli validati nella popolazione generale.	[AIII]	[6]
3. Valutazione della vulnerabilità del singolo paziente	La valutazione degli algoritmi di vulnerabilità individuale è un giudizio clinico che permette di individuare i pazienti che possono beneficiare di interventi di prevenzione primaria per patologia non infettiva, stratificando	[BIII]	

	<p>la popolazione in maniera dicotomica in soggetti a <i>rischio aumentato</i> (vari livelli) o <i>non aumentato</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a <i>rischio intermedio</i> dagli algoritmi di screening. - La valutazione di vulnerabilità individuale deriva dall'integrazione dei risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da elementi predittivi di rischio alternativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno d'organo subclinico. - La creazione di reti di collaborazione poli-specialistiche dedicate all'assistenza e cura delle patologie non infettive o al <i>paziente anziano</i> in corso di infezione da HIV facilita la presa in carico del paziente. 	[BIII]	[7-8]
		[AIII]	[3]

Principi di trattamento

Il crescente fenomeno dell'invecchiamento delle persone con HIV porta ad un aumento delle comorbidità che si aggregano in quadri polipatologici (multimorbidity) associati alla condizione di fragilità ("Frailty") e disabilità. Tali complessità cliniche necessitano un programma assistenziale in grado di cogliere gli aspetti medici, psicosociali, funzionali e le limitazioni delle persone anziane con HIV. Queste valutazioni devono permettere di personalizzare l'intensità di cura (intervalli tra le visite e invio in centri di riferimento multispecialistico) necessaria ai pazienti attraverso percorsi condivisi tra la medicina di base e la medicina specialistica. A tal proposito, si veda la parte "Invecchiamento e Fragilità: il paziente anziano" delle presenti Linee Guida.

I principi di trattamento comprendono:

VALUTAZIONI E AZIONI	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Terapia antiretrovirale	<ul style="list-style-type: none"> • La cART iniziata con T CD4+ > 500 cellule/μL riduce il rischio di comorbidità • Le interruzioni terapeutiche non si sono dimostrate una strategie efficace per la prevenzione e trattamento delle patologie non infettive. • La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive si può giovare di cambiamenti di terapia antiretrovirale preventivi rispetto all'insorgenza dei quadri clinici conclamati. 	[[A]] [A] [B]	[11] [1, 13] [9]
Terapia complementare	La necessità della somministrazione allo stesso paziente di numerosi farmaci (polifarmacia da multiple comorbidità) può interferire sull'aderenza, sia alla terapia antiretrovirale sia alle terapie complementari, oltre che causare interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche meritevoli di un'attenta valutazione nelle scelte dei farmaci somministrati e sugli effetti degli stessi nel tempo.	-	-

La prevenzione

Lo screening per le patologie non infettive HIV correlate è parte integrante della valutazione infettivologica [AII] [7], deve essere periodico e comunque va eseguito (o aggiornato) prima dell'inizio o di ogni cambiamento di terapia antiretrovirale [AIII] [17,18].

ANAMNESI		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Patologie non infettive pregresse e presenti	Alla presa in carico del paziente	Valutazione da ripetere in caso di trasferimento del paziente ad altro centro di cura.
Familiarità (es. per malattia cardiovascolare precoce: si intendono eventi cardiovascolari, diabete, ipertensione, insufficienza renale cronica).	Alla presa in carico del paziente	Malattia cardiovascolare precoce – eventi cardiovascolari in parenti di primo grado: uomini < 55 anni, donne < 65 anni.
Terapie farmacologiche concomitanti.	A ogni visita	
Stile di vita attuale e cattive abitudini per la salute: - Uso di sostanze ricreative (alcol, fumo, sostanze stupefacenti) - Dieta - Attività fisica	Ogni 6-12 mesi	Il danno tossico da alcol si esprime per un introito maggiore di 30 grammi al giorno nel maschio e 20 grammi nella femmina. Mezzo litro di vino: 50 grammi; Mezzo litro di birra: 20 grammi; Un superalcolico: 20 grammi.

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

ANTROPOMETRIA		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Misurazione indice di massa corporea e circonferenza vita.	Una volta l'anno	L'esame obiettivo per la lipodistrofia deve essere segmentale, utilizzando, dove possibile, griglie di valutazione dell'entità della lipoatrofia e della lipoipertrofia separatamente.
Valutazione clinica della distribuzione del grasso corporeo..	Una volta l'anno, riservata a centri di riferimento	Gli strumenti della misura oggettiva della lipoatrofia e della lipoipertrofia comprendono la DXA (con misurazione della percentuale della massa grassa agli arti), la TC addome (con misurazione del grasso sottocutaneo viscerale).

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

SALUTE SESSUALE E RIPRODUTTIVA		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Anamnesi del vissuto sessuale: - Sesso sicuro - Screening per IST - Disturbi sessuali - Counselling riproduttivo - Menopausa	Una volta l'anno nelle persone sessualmente attive	<ul style="list-style-type: none"> Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. E' consigliabile una valutazione ginecologica periodica. La scelta della terapia ormonale ad azione contraccettiva deve considerare le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali. La lista delle possibili interazioni farmacologiche è disponibile sul sito internet www.hiv-druginteractions.org (University of Liverpool).

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio globale.	Una volta l'anno	Utilizzando algoritmi quali <i>Framingham risk score calculator</i> (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp , ASCVD (http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/) o <i>DAD 5 Year Estimated Risk calculator</i> (www.cphiv.dk/tools.aspx) [14].
Valutazione clinica individuale.	Una volta l'anno	La valutazione clinica integra la stima del rischio con i dati anamnestici, semeiologici e di valutazione della malattia cardiovascolare subclinica, a integrazione della valutazione complessiva su cui basare gli interventi di prevenzione primaria e secondaria.

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

IPERTENSIONE (*)/DISLIPIDEMIA (**)/DIABETE MELLITO(***)		
VALUTAZIONI (§)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Pressione sanguigna (*)	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza se alto rischio/presenza di malattia cardiovascolare o di ipertensione nota.
CT, c-HDL, c-LDL, TG (**)	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza se alto rischio/presenza di malattia cardiovascolare.
Glucosio sierico (***)	Ogni 6 – 12 mesi	Prendere in considerazione test da carico orale di glucosio se i valori di glicemia a digiuno si attestano ripetutamente su 110-125 mg/dl.

(§) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RISCHIO DI MALATTIA EPATICA		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio ALT/AST, GGT	Ogni 3-12 mesi	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci epatotossici.
Sierologia per HCV	Una volta l'anno	Particolarmente raccomandato nelle persone con rapporti sessuali a rischio
Verifica dello stato di vaccinazione per HBV e HAV	Alla presa in carico o al termine per percorso vaccinale	
Ecografia epatica e alfa fetoproteina in pazienti con pregresso trattamento per malattia da HCV con DAA	Ogni 6-12 mesi	Occorre garantire il monitoraggio nel tempo della malattia epatica residua dopo il trattamento con DAA.
Ecografia epatica in pazienti con transaminasi elevate.	Almeno una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci epatotossici.

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RISCHIO DI MALATTIA POLMONARE		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio	Una volta l'anno	
Spirometria	Una volta l'anno	Nei pazienti con riferita dispnea o sintomi respiratori soprattutto se fumatori.
TC torace a basse radiazioni	Se pack year ≥ 30 da eseguirsi annualmente nei pazienti di età compresa tra 55 e 75 anni	Nei soggetti di età superiore a 55 anni la valutazione del rischio viene posta sulla base dell'esposizione cumulativa al fumo di sigaretta (pack year).

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RISCHIO DI MALATTIA RENALE		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in caso di alto rischio/presenza di malattia cardiovascolare.
eGFR stimata con formula MDRD o CKD-EPI.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica, in caso di calo di e-GFR oltre 5 ml/mn/anno e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci potenzialmente nefrotossici.
Esame urine.	Una volta l'anno	<ul style="list-style-type: none"> I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici. Con proteinuria $\geq 1+$ e/o eGFR stimata < 60 ml/min, effettuare proteine/creatinina nelle urine. Nei pazienti che iniziano un regime contenente tenofovir la valutazione iniziale, comprendente anche fosfatemia sierica, glicosuria, va eseguita mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 4-6 mesi. Nei pazienti in terapia con regimi comprendenti cobicistat o dolutegravir monitorare creatinina e proteinuria per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi.

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RISCHIO DI MALATTIA OSSEA		
VALUTAZIONI (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Misurazione dell'altezza.	Ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 4 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale.
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi.	Ogni 2 anni (se > 50 anni, 1 volta l'anno)	Fattori di rischio maggiori: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza bianca, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi (5 mg o più di prednisolone o dosi equivalenti di altro steroide).
Stima del rischio di frattura nei soggetti di età > 40 anni.	Una volta l'anno	Utilizzando algoritmi quali FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp).
Dosaggio Vitamina D.	-	<ul style="list-style-type: none"> • Annuale, preferenzialmente in inverno se presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, iperparatiroidismo, ecc.). • Opzionale, se si esegue supplementazione nutrizionale [10].
Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 marker di riassorbimento e 1 marker di deposito) e PTH.	In caso di terapia specifica antirassorbitiva	
DXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogati di densitometria (da non effettuarsi alla diagnosi di HIV).	Ogni 2 anni	La DXA è indicata quando sono presenti, oltre ad HIV, almeno 1 dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi. E' sempre indicata nelle donne in menopausa. Ha in vantaggio di poter dare misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia e sarcopenia.

(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la cART.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Smith CJ, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-248.
2. Mocroft, A., et al., *Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010. 55(2): 262-270.
3. Guaraldi G, et al. Morbidity in Older HIV-Infected Patients: Impact of Long-Term Antiretroviral Use. *AIDS Rev*. 2014;16(2):75-89
4. Guaraldi G, et al., Impact of antiretroviral medications on fasting lipid parameters. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15 Suppl 1:S30-7.
5. El-Sadr, W.M., et al., Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med*, 2005. 6(2): 114-21.
6. Law, M.G., et al., The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*, 2006. 7(4): 218-230.
7. Greenland, P., et al., ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(3): 378-402.
8. De Socio, G.V., et al., Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study. *Int J STD AIDS*. 21(4): 267-272.
9. Moyle, G.J., et al., A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodatrophy. *AIDS*, 2006. 20(16): 2043-2050.
10. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006. 84(1): 18-28.
11. Lundgren JD, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
12. Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic comorbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med*. 2013;14 Suppl 1:1-11.
13. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.
14. Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *N Engl J Med* 2007; 356:1723-1735.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte per eventi non-AIDS nella popolazione con infezione da HIV [1] [AII]. Negli studi di inter-coorte si è osservato un calo della mortalità per malattia cardiovascolare, potenzialmente associato a una attenta valutazione e gestione terapeutica dei pazienti vulnerabili.

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	I classici fattori di rischio cardiovascolare sono: età > 50 anni, sesso maschile, familiarità per evento cardiovascolare giovanile (< di 55 anni se maschio, < di 65 anni se femmina), colesterolemia totale, HDL, LDL, dislipidemia familiare, pressione sanguigna, fumo e diabete. Occorre aggiornare annualmente le informazioni relative ai fattori di rischio variabili per discutere con il paziente opportune azioni di prevenzione comportamentale e farmacologica e aggiornare la stima del rischio globale.	[AIII]	[1]
Individuazione dei	Gli ictus in corso di infezione da HIV sono prevalentemente di tipo ischemico. Riconoscono fattori di rischio classico (in particolare l'ipertensione), ma (nel 38% dei casi) possono essere correlati al consumo illecito di sostanze o infezioni sistemiche. La viremia HIV è un fattore di rischio indipendente per ictus cerebrale.	[AIII]	[2]

fattori di rischio	HIV è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per l'impatto che esso determina sullo stato metabolico e pro-infiammatorio. La cART riducendo la viremia plasmatica di HIV attenua l'impatto infiammatorio del virus.	[AII]	[3]
Stima del rischio	L'algoritmo di Framingham stima il rischio di infarto o il rischio di evento cardiovascolare nel decennio, (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp) pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici. Il Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40. L'algoritmo proposto dall'American Heart Association, per la popolazione generale disponibile al sito: http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/ restituisce la probabilità di evento cardiovascolare nell'arco della vita dell'individuo e suggerisce indicazioni specifiche per la proposta terapeutica con statine. Questo score ha dimostrato una maggiore discriminazione nella predizione del rischio cardiovascolare rispetto ad altri.	[AII]	[4-6]
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio cardiovascolare a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. In conformità con i risultati di questo studio, lo strumento contempla oltre ai predittori di rischio classici, l'esposizione corrente a lopinavir ed abacavir (www.cphiv.dk/tools.aspx).	[BII]	[7]
	L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per lo studio della conduzione nei pazienti in terapia con alcuni IP.	[AII]	[8]
	L'Holter pressorio può dare informazioni dettagliate circa il comportamento "dipper" notturno del valore pressorio, esprimendo un fattore prognostico di rischio dello stato ipertensivo	[AII]	[8]
Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi)	Biomarkers: ipertrigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità), di coagulazione (fibrinogeno, D-dimero), omocisteina di attivazione immunologica (linfociti CD8+CD38+). Lo studio di tali marcatori è al momento da riservarsi in ambito di ricerca.	[BII]	[9]
	Marker di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici). Test diagnostici di danno funzionale: - Velocità dell'onda di polso; -- Indice pressorio caviglia braccio.	[BIII] [BII]	[9]
	Test diagnostici di danno strutturale: - Spessore medio intimale; - Calcio coronarico; Questi ultimi in particolare hanno dimostrato di essere in grado di predire gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dai fattori di rischio classici, pertanto possono essere utilizzati per riclassificare il rischio cardiovascolare intermedio.	[BII] [BII]	[9]

Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [14-16].

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente.	[AII]	[10]
	L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare.	[AII]	[11]
Scelta della terapia cART	Pazienti naïve L'incremento del rischio attribuibile alla terapia antiretrovirale è modesto e in grado di estrinsecarsi dal punto di vista clinico solamente nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare globale. Per questi farmaci il rischio cardiovascolare appare in parte indipendente dal loro impatto metabolico. In pazienti con elevato rischio cardiovascolare (Framingham > 20% o con malattia cardiovascolare subclinica), l'uso di farmaci, il cui utilizzo è stato associato ad un più elevato rischio di eventi cardiovascolari (LPV/r, ABC), andrebbe riservato a coloro che non hanno alternative.	[BII]	[12]
	I pazienti che iniziano la cART con regimi contenenti ATV/r hanno mostrato in uno studio clinico randomizzato, una minor progressione dello spessore medio intimale, rispetto a chi ha iniziato al cART contenente DRV/r.	[A]	[13]
	Il trattamento con regimi a tre farmaci contenenti INI o NNRTI (RPV, NVP) determinano minori alterazioni dei lipidi plasmatici rispetto ad altri regimi. Ciò è da tenere in considerazione soprattutto nei pazienti già dislipidemic o diabetici.	[A]	[14-16]
	Switch in pazienti già in trattamento Le indicazioni di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare.	[BII]	
	Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica.	[AII]	
	Il razionale sotteso allo <i>switch</i> terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia, alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono: 1. Sostituzione di IP/r con NNRTI (RPV, ETV, NVP) o con IP (con o senza booster di RTV), ma con minor impatto metabolico (ATZ,	[A]	

	<p>DRV) o con RAL</p> <p>2. Sostituzione di ABC con TDF o con regimi non includenti NRTI;</p> <p>3. Sostituzione a regimi contenenti NVP mirati all'aumento della colesterolemia HDL.</p>	[A]	
	La sostituzione da IP/r a RAL ha suggerito un possibile impatto degli INI nel ridurre alcuni biomarcatori dell'infiammazione sistemica.	[BIII]	[17]
	La sostituzione dei farmaci antiretrovirali, come strategia di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, deve essere contestualizzata agli interventi sugli stili di vita volti alla diminuzione dei fattori di rischio classici e va soppesata caso per caso valutando i rischi e i benefici di ogni proposta alternativa.	[BII]	
	Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e di essere in grado di predire la comparsa del diabete.	[BII]	
Terapie complementari	I fattori di rischio cardiovascolare classici, l'ipertensione e il diabete in particolare, contribuiscono all'evento cardiovascolare in maniera più significativa rispetto alla popolazione generale. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, antiaggregante, antidiabetica e ipolipemizzante. I principi di trattamento di queste condizioni morbose sono analoghi a quelli della popolazione generale e devono tenere in attenta considerazione l'età del soggetto, le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, la necessità di un intervento più aggressivo per raggiungere i livelli soglia individuati.	[AII]	
	L'intervento su più fattori di rischio contemporaneamente ha un effetto moltiplicativo sulla riduzione del rischio cardiovascolare globale.	[AII]	
	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con infezione da HIV, le statine sono in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e globale. In considerazione del loro effetto pleiotropo sul livello di infiammazione, l'infezione da HIV può essere considerata una indicazione allargata il cui beneficio va bilanciato rispetto ai rischi potenziali di tossicità a lungo termine, ai rischi legati all'uso di farmaci contemporaneamente e alle interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali. Da evidenziarsi il ruolo della co-infezione HCV nel determinare un aumentato rischio cardiovascolare.		[18] [19,20]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Mocroft, A., et al., Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010. 55(2): 262-70.
- Crane HM, Nance RM, Chow F, et al. Ischemic strokes among HIV-infected individuals in the CNICS cohort: the role of traditional and HIV-related risk factors and the impact of events secondary to other causes. *International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV*, September 12-13, 2016, New York. Abstract 017.
- Currier, J.S., et al., Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(4): 506-12.
- Law, M.G., et al., The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*, 2006. 7(4): 218-30.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, McBride P, Eckel RH, Schwartz JS, Goldberg AC, Shero ST, Gordon D, Smith SC Jr, Levy D, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7. pii: S0735-1097(13)06028-2.
- Crane H.D. et al. Optimal cardiovascular disease risk score for HIV. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. February 22-25, 2016, Boston MA (abstract 42).
- Law, M.G., et al., The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*, 2006. 7(4): 218-30.
- De Socio GV, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. *Am J Hypertens*. 2014;27(2):222-8.
- van Wijk, J.P., et al., Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(6):1117-1123.
- Hasse B Strong Impact of Smoking on Multimorbidity and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in Comparison With the General Population. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Jul 8;2(3):ofv108.
- Fitch, K.V., et al., Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS*, 2006. 20(14): 1843-50.
- Worm, S.W., et al., Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010(3): 318-30.
- Stein JH et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS*. 2015;29(14):1775-83.
- Ototokun I et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- Quercia R et al. Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clin Drug Investig*. 2015;35(3):211-9.
- Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al;GS-US-236-0102 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):e118-e120.
- Martinez E, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012;26(18):2315-26.
- Stein JH. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients. *Top Antivir Med*. 2012;20(4):129-33.
- Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*. 2015 23(1):47-52.
- McKibben RA et al A Cross-sectional Study of the Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis Among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis*. 2015 213(2):257-65.

LIPODISTROFIA

La lipodistrofia identifica una malattia metabolica del tessuto adiposo, talora associata a dislipidemia, che si estrinseca clinicamente in due processi patologici distinti: la lipoatrofia che coinvolge in senso atrofico il tessuto adiposo sottocutaneo e la lipoipertrofia che coinvolge il tessuto adiposo ectopico, principalmente grasso viscerale, epatico ed epicardico e talora accumuli lipomatosi del sottocute e derma. Dal punto di vista epidemiologico la prevalenza della lipoatrofia è in diminuzione, mentre la lipoipertrofia è in aumento [1].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	
Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio comuni per lipodistrofia sono il sesso maschile, il basso nadir di T CD4+ e lo scarso recupero immunologico, l'esposizione cumulativa ai farmaci antiretrovirali.	[AII]	[2]	
	Lipoatrofia	Si associa all'uso degli NRTI, in particolare agli analoghi timidinici.	[AII]	[3]
	Lipoipertrofia	Si associa a elevato BMI o a incremento del peso corporeo in corso di terapia antiretrovirale e testimonia le modifiche antropometriche associate al fenomeno di invecchiamento.	[AII]	[4]
Stima del rischio	A tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo.	[BII]		
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA, attraverso la valutazione della percentuale di tessuto adiposo delle gambe e la TC addome per la misurazione della quantità di grasso sottocutaneo, ovvero la valutazione ecografica, laddove disponibili, rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno lipodistrofico.	[BII]		

Gestione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Lipoatrofia			
Prevenzione	Il 23 ottobre 2015 la European Medicines Agency (EMA) ha aggiornato le raccomandazioni sul rischio di alterazioni del grasso corporeo con i farmaci antiretrovirali. In linea con le attuali evidenze, il warning riguardante la lipodistrofia è stato rimosso dai fogli illustrativi dei farmaci antiretrovirali. Attualmente, dunque, il rapporto fra lipodistrofia e farmaci è legato esclusivamente ad un prolungato uso pregresso di molecole ormai in disuso.	-	-
Trattamento	Le sostituzioni degli analoghi nucleosidici con farmaci alternativi determina un recupero parziale del grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti. Tale recupero è osservato anche nei regimi non includenti NRTI.	[A]	[5]
	L'approccio chirurgico per la correzione della lipoatrofia del viso può essere eseguito sia mediante la tecnica dell'autotrapianto di tessuto adiposo (<i>lipofilling</i>) oppure attraverso trattamenti riempitivi con <i>filler</i> sintetici (riassorbibili o non riassorbibili) e ha da intendersi come riparazione di un danno iatrogeno (e non semplice chirurgia estetica) e intervento favorente l'adesione al percorso di cura nonché di riduzione dello stigma HIV-correlato. I <i>filler</i> sintetici riassorbibili sono da preferirsi perché meno gravati da complicanze nel lungo periodo. L'uso di <i>filler</i> sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto.	[B]	[6]
Lipoipertrofia			
Prevenzione	Il fenotipo lipodistrofico di tipo misto o da accumulo centrale è associato a un aumento della mortalità globale e al rischio di eventi cardiovascolari.	[BII]	[6]
	Interventi di tipo nutrizionale (per la correzione del sovrappeso o dell'obesità) in associazione con attività fisica di tipo aerobico hanno dimostrato un beneficio nel ridurre il grasso viscerale.	[BII]	[6]
	Nei pazienti naive che iniziano la terapia antiretrovirale con ATV/r si è osservato un incremento di grasso viscerale maggiore rispetto ai trattati con EFV. In tale studio tuttavia l'incremento si verificava limitatamente ai soggetti con basso BMI pre-trattamento configurando un fenomeno definito "ritorno allo stato di salute".	[BII]	[8]
	Evitare l'uso di fluticasone (e altro corticosteroidi inalatori) in associazione IP/r per il rischio di Sindrome di Cushing o osteonecrosi asettica.	[BII]	
Trattamento	Una dieta corretta e l'attività fisica possono contrastare l'accumulo di grasso viscerale e determinare un miglioramento della sensibilità insulinica e dei lipidi nel sangue, soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia. Tali interventi possono però peggiorare la lipoatrofia del grasso sottocutaneo.	[BII]	[7]
	Non sono al momento descritti interventi di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale di provata efficacia per il trattamento della lipoipertrofia.	[BII]	[9]
	Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoipertrofia possono essere presi in considerazione per la rimozione di lipomi localizzati e per la correzione della gobba di bufalo anche se la durata dell'effetto è variabile.	-	[6]
	La lipoipertrofia si associa, talvolta, all'obesità definita con un valore di BMI > 30 ovvero con valori di circonferenza addominale > 102 cm nel maschio e > 88 cm nella femmina. Pare opportuno ricordarlo in questa sede, in quanto l'obesità si associa all'infiammazione cronica nel tessuto adiposo, all'insulino-resistenza, all'aumentato rischio di sindrome metabolica, a	[AII]	[10]

	dislipidemia, deficit di vitamina D, diabete mellito, apnee notturne, disturbo neurocognitivo ed a un maggior stress ossidativo. Inoltre, l'obesità di associa a un minor rischio di morte per causa AIDS, ma ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare. In caso di diagnosi, occorrerà una valutazione fortemente sinergica tra l'infettivologo e gli specialisti di riferimento, in merito alla terapia complessiva e al percorso gestionale del paziente.		
--	---	--	--

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Guaraldi G et al, The natural history of HIV-associated lipodystrophy in the changing scenario of HIV infection. *HIV Med.* 2014; 15(10):587-94.
2. Lichtenstein, K.A., et al., Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001. 15(11): 1389-98.
3. de Waal, R., Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*, 2013. 28;8(5):e63623.
4. Bacchetti, P., et al., Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005; 40(2): 121-131.
5. Tebas, P., et al., Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*, 2009. 63(5):998-1005
6. Guaraldi G, et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *AIDS*. 2011;25(1):1-12.
7. Grunfeld, C., et al., Relation of coronary artery plaque location to extent of coronary artery disease studied by computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 4(1):19-26.
8. Leyes P, Martinez E, Forga Mde T. Use of diet, nutritional supplements and exercise in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapies: a systematic review. *Antivir Ther*, 2008;13(2):149-59.
9. Guaraldi G., Stentarelli C., Zona S, & Santoro A. HIV-Associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2013; 73(13):1431-1450.
10. Mave V, Erlandson KM, Gupte N, et al. Inflammation and Change in Body Weight With Antiretroviral Therapy Initiation in a Multinational Cohort of HIV-Infected Adults. *J Infect Dis* 2016;214:65-72.

MALATTIA EPATICA

I pazienti che assumono terapia antiretrovirale presentano spesso durante il trattamento un aumento delle transaminasi che può essere espressione della loro epatotossicità [1,2]. In molti casi tale rialzo non è espressione di un danno iatrogeno, ma è legato alla presenza di coinfezione con i virus stessi. In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C si vedano le indicazioni nella parte relativa nelle presenti Linee Guida. Altre volte l'alterazione delle transaminasi è da riferirsi ad un abuso di sostanze alcoliche o all'assunzione di altri farmaci potenzialmente epatotossici. Recenti dati hanno evidenziato come l'utilizzo di alcol e l'infezione da HIV hanno bersagli comuni che contribuiscono alla progressione della malattia epatica [3].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicato uno screening epatologico che comprende lo studio per coinfezioni virali, un'indagine circa l'uso di alcol o di farmaci epatotossici, l'epatosteatosi (NAFLD) o la steatosi associata a HCV (soprattutto genotipo), la steatoepatite (NASH), l'emosiderosi e cause non epatiche di rialzo delle transaminasi (malattia celiaca, miopatia, ipertensione portale, malattie autoimmuni) malattie rare ereditarie metaboliche.	[AII]	[1-3]
	Identificare i pazienti con <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD) è importante in quanto tale condizione può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita <i>Non Alcoholic Steato-Hepatitis</i> (NASH), fino alla fibrosi; la NAFLD può, inoltre, indurre alterazioni metaboliche che favoriscono l'aterosclerosi.	[AII]	[4]
	I pazienti efficacemente trattati per malattia da HCV richiedono un monitoraggio periodico del rischio di sviluppare complicanze associate all'epatopatia cronica.	[AII]	[5]
Stima del rischio	In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicata una valutazione ecografica e il monitoraggio del FIB-4 score. Nei pazienti con ipertransaminasemia persistente di diagnosi indeterminata, anche dopo gli esami ematici e strumentali, è raccomandata la biopsia epatica per accertare l'eziologia e l'entità del danno epatico.	[BIII] [BIII]	[6,7]
Valutazione individuale di vulnerabilità	Nei pazienti con alterazioni metaboliche (dislipidemia), diabetici o obesi eseguire un'ecografia per valutare la presenza di NAFLD. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) possono essere utilizzate come approfondimento diagnostico in casi selezionati.	[AII]	[8]
	La NAFLD individua i pazienti a rischio aumentato di malattia cardiovascolare e diabete.	[AII]	[9]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
-------------------------	----------------------	----------------------------------	---------------------------

Interventi sugli stili di vita	Modificare i fattori predisponenti di NAFLD quali iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale, abitudini alimentari non corrette e vita sedentaria può ridurre l'evoluzione della epatopatia e prevenire l'epatotossicità da farmaci. Valutare strategie per ridurre il consumo di alcol.	[CIII]	-
Terapia antiretrovirale	Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) di prima generazione rappresentano la classe di farmaci a maggior potenziale epatotossico anche se studi a lungo termine hanno ridimensionato l'entità e la severità del fenomeno; nevirapina può indurre danno epatico anche attraverso un meccanismo di ipersensibilità.	[BII]	[10]
	Nei pazienti che iniziano nevirapina: controllare gli enzimi epatici al basale, ogni due settimane per il primo mese, ogni mese per il primo trimestre, poi ogni tre mesi.	[BII]	
	L'esposizione cumulativa ad alcuni farmaci antiretrovirali, in particolare didanosina, è associata all'insorgenza di ipertensione portale non cirrotica.	[BIII]	[11,12]
	Dal momento che il danno epatico, soprattutto se legato a tossicità mitocondriale, può evolvere in modo silente, è opportuno valutare la possibilità di sostituire NRTI di vecchia generazione se presenti nella terapia in corso.	[BIII]	
	Nel paziente sintomatico, con un quadro clinico di epatite o con un concomitante rialzo della bilirubina, sospendere immediatamente ogni trattamento in corso. Alla normalizzazione del quadro, considerare l'uso di farmaci antiretrovirali caratterizzati da bassa tossicità epatica.	[BIII]	
	Nel paziente asintomatico, considerare la sospensione del farmaco in presenza di un aumento delle transaminasi di 5-10 volte il livello di normalità.	[AIII]	[13]
	In presenza di rialzo delle transaminasi e, contemporaneamente, di sintomi espressione di una ipersensibilità da farmaci sospendere immediatamente il trattamento in corso. La ri-somministrazione della medesima terapia può risultare fatale.	[AIII]	[14]
Nei pazienti affetti da NAFLD o che presentano fattori predisponenti di NAFLD considerare l'utilizzo di farmaci a minor impatto sul profilo metabolico.	[CIII]	[14]	

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Joshi D., et al., *Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection*. Lancet, 2011. 377(9772): 1198-209.
- Labarga P., et al., *Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. J Infect Dis, 2007. 196(5): 670-6.
- Szabo G. and S. Zakhari, *Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients*. World J Gastroenterol, 2011. 17(20): 2500-6.
- Guaraldi G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors*. Clin Infect Dis, 2008. 47(2): 250-7.
- Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2012; 55: 728–36.
- Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, Lichtner M, Lapadula G, Di Giambenedetto S, Antinori A, Madeddu G, Cozzi-Lepri A, d'Arminio Monforte A, De Luca A; ICONA Foundation study group. PLoS One. 2015;10(12):e0140877.
- EACS Guidelines. Version 8.0, October 2015
- Siegelman, E.S. and M.A. Rosen, *Imaging of hepatic steatosis*. Semin Liver Dis, 2001. 21(1): 71-80.
- Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. Current gastroenterology reports. 2009;11(1):50-55.
- Soriano, V., et al., *Antiretroviral drugs and liver injury*. AIDS, 2008. 22(1): 1-13.
- Young, Y., et al., *Noncirrhotic portal hypertension and didanosine: a re-analysis* Clin Infect Dis. 2011;52(1):154-5.
- Kovari, H., et al., *Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study*. Clin Infect Dis, 2009. 49(4): 626-35.
- Ogedegbe, A.O. and M.S. Sulkowski, *Antiretroviral-associated liver injury*. Clin Liver Dis, 2003. 7(2): 475-99.
- Nunez, M., *Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity*. Hepatology, 2010. 52(3): 1143-55.

MALATTIA DELL'OSSO

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno screening per l'identificazione di quelli a rischio di malattia ossea [AII] [1].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	Un Rx morfometrico (2 proiezioni) del rachide dorsale e lombare è raccomandato in caso di: diagnosi di osteoporosi alla DXA; donne > 70 anni e uomini > 80 anni con T-score <-1 alla DXA; donne di 65-69 anni e uomini di 75-79 anni con T-score <-1,5 alla DXA; donne in post-menopausa e uomini >50 anni con almeno un fattore di rischio specifico (riduzione della statura di oltre 4 cm, anamnesi positiva per fratture patologiche, terapia steroidea cronica).	[BII]	[2,9]

Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, ipertiroidismo, familiarità per fratture di femore, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà/immobilità protratta, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza caucasica, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abituale di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi (5 mg/die prednisone equivalenti) per via sistemica per > 3 mesi.	[A]	
	In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera o alternativamente offrire la supplementazione con vit D. Poiché in alcuni casi (specie nei soggetti con livelli di 25-OH vitamina D molto bassi) la comune supplementazione standard può non essere in grado di far raggiungere livelli plasmatici ottimali, sarebbe opportuno controllarli dopo 6 mesi dall'inizio della supplementazione.	[BII]	[3]
	L'iperparatiroidismo secondario è una condizione frequente nei pazienti HIV-positivi, è spesso legato ad un quadro di ipovitaminosi D e determina un aumento del turn-over osseo. Utile è la determinazione del PTH associata al dosaggio della 25-OH Vitamina D.	[BII]	[4]
	Una corretta valutazione dell'osso deve comprendere lo studio degli indici del metabolismo minerale, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria.	[A]	[5]
Stima del rischio	In tutti i pazienti di età > 40 anni è indicato stimare il rischio di frattura a 10 anni utilizzando l'algoritmo FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). L'algoritmo è indicato solo per pazienti di età > 40 anni, può sottovalutare il rischio nei soggetti con HIV, e occorre inserire l'HIV come causa secondaria di osteoporosi.	[AII]	[6]
	L'ecografia quantitativa (QUS) del calcagno può essere considerata come esame di screening in alternativa alla DXA laddove quest'ultima non sia disponibile, ma al momento attuale non vi è un'evidenza sufficiente per raccomandare questa indagine come esame di screening di primo livello per la diagnosi di osteopenia/osteoporosi. Nelle donne in menopausa, in particolare, può aiutare ad individuare meglio i pazienti da inviare ad esame DXA.	[BII]	[15-17]
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA è il gold-standard per lo studio della densità minerale ossea (BMD). La BMD è il più importante fattore di rischio indipendente per frattura. La DXA è indicata: <ul style="list-style-type: none"> • Donne in menopausa; • Uomini di età maggiore di 50 anni; • Rischio fratturativo rischio intermedio o alto stimato con FRAX maggiore di 10% (10 anni). • Storia anamnestica di frattura osteoporotica. • Terapia steroidea orale > 5mg/die di prednisone per > 3 mesi. Il valori di riferimento di BMD sono stabiliti in base allo Z-score per le donne in premenopausa e gli uomini < 50 anni d'età e il T-score oltre queste fasce di età.	[AII]	[7]
	L'intervallo tra le scansioni DXA dovrebbe essere stabilito in base al deficit di BMD osservato: ogni 1-2 anni per i pazienti con osteopenia avanzata (T score, -2.00 a -2.49), dopo 5 anni per quelli con osteopenia lieve-moderata (T score, -1.01 a -1.99).	[BII]	
	La valutazione per le fratture vertebrali subcliniche mediante morfometria vertebrale del rachide toracico e lombare o tramite software dedicati in DXA deve essere effettuata nelle donne in postmenopausa e negli uomini di età compresa tra 50-69 anni con specifici fattori di rischio quali, storia anamnestica di frattura osteoporotica, calo staturale > 4 cm, trattamento steroideo cronico.	[BII]	[2]
	I marcatori di riassorbimento osseo possono essere utili nel predire il rischio di frattura, integrano il dato densitometrico, e nel follow-up possono dare informazioni sulla variazione di attività dell'unità di rimodellamento osseo già dopo 3-6 mesi. Tale valutazione è particolarmente indicata per monitorare l'efficacia delle terapie antiassorbitive, con alendronato in particolare.	[B]	

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Gli stili di vita utili nella prevenzione dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 gr con la dieta e Vitamina D 800 UI/die, prevenzione del dimagrimento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'abuso di alcol.	[A]	[8]
Terapia antiretrovirale	La replicazione virale "per se" è fattore indipendente di perdita di BMD.	[A]	[1]
	Tutti i farmaci antiretrovirali, anche se in diversa misura, possono avere un impatto sul metabolismo osseo.	[A]	[1]
	Nell'ottica di un contenimento della tossicità ossea dei farmaci antiretrovirali, la correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD assume un ruolo fondamentale.	[BIII]	
	La tossicità ossea di TDF eccede quella degli altri antiretrovirali, si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati. In caso di perdita di BMD, dopo aver considerato tutte le cause di osteoporosi secondaria, essere intervenuti su quelle modificabili, ed in presenza di alternative efficaci, considerare la possibilità di un intervento sui componenti del regime in uso. L'impiego di ABC/3TC produce una minore perdita di BMD rispetto a TDF/FTC. Tra i farmaci anchor, l'uso di ATV/r è associato a una maggior perdita di BMD a livello lombare rispetto ad EFV. L'utilizzo di un Inibitore dell'Integrasi (dati più consistenti esistono ad oggi con RAL) produce, una minor perdita di BMD, sia rispetto a	[A]	[9,26]

	regimi contenenti un IP/r, sia nei regimi NRTI-sparing, quando combinato a un IP/r.														
	In relazione agli interventi di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione da HIV, dati preliminari indicano la possibile reversibilità, almeno parziale, del danno osseo, in particolare: - La sostituzione di TDF con tenofovir alafenamide (TAF) o con ABC o con RAL può comportare un significativo aumento della BMD e in alcuni studi anche dei markers di turnover osseo; - La sostituzione di un IP/r con raltegravir può comportare un significativo aumento del BMD - La de-intensificazione a 3TC più ATV/r togliendo TDF può comportare un significativo aumento del BMD.	[A] [AII] [AII]	[10, 18-24]												
Terapie complementari	Correggere sempre l'eventuale ipovitaminosi D se il valore riscontrato risulti inferiore a 75 nmol/l o a 30 ng/ml.	[A]													
	La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: se non è possibile dosare i livelli di 25-OH vitamina D, due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno, preferenzialmente in inverno o in primavera, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. Ove possibile, ricontrollare i livelli di 25-OH vitamina D dopo 6 mesi dalla supplementazione per verificare il raggiungimento dei livelli ottimali.	[AIII]													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>VALORE BASALE DI 25(OH)D</th> <th>DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA</th> <th>DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><10 mg/mL o 25 nmol/l</td> <td>1.000.000 UI</td> <td>14000 UI</td> </tr> <tr> <td>10-20 mg/mL o 25-50 nmol/l</td> <td>600.000 UI</td> <td>7000 UI</td> </tr> <tr> <td>20-30 mg/mL o 50-75 nmol/l</td> <td>300.000 UI</td> <td>5600 UI</td> </tr> </tbody> </table>	VALORE BASALE DI 25(OH)D	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA	DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO	<10 mg/mL o 25 nmol/l	1.000.000 UI	14000 UI	10-20 mg/mL o 25-50 nmol/l	600.000 UI	7000 UI	20-30 mg/mL o 50-75 nmol/l	300.000 UI	5600 UI		
	VALORE BASALE DI 25(OH)D	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA	DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO												
	<10 mg/mL o 25 nmol/l	1.000.000 UI	14000 UI												
	10-20 mg/mL o 25-50 nmol/l	600.000 UI	7000 UI												
	20-30 mg/mL o 50-75 nmol/l	300.000 UI	5600 UI												
In caso di basso introito di calcio con la dieta è indicata una supplementazione nutrizionale dello stesso, possibilmente intervenendo sulla dieta o, ove non possibile, mediante una integrazione esterna.	[AIII]	[11]													
L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con TDF, specie se associato a IP/r. Questa perdita di fosforo legata a un danno del tubulo prossimale può essere indipendente dai bassi livelli di vitamina D. Una combinazione di bassi livelli di calcio e fosforo e di livelli ematici di fosfatasi alcalina moderatamente elevati può indicare una deficienza di vitamina D, più o meno associata ad osteomalacia.	[B]	[12]													
La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata a una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito.	[BIII]	[13]													
La supplementazione con calcio carbonato e Vitamina D è in grado di attenuare la perdita di BMD in pazienti che iniziano terapia con EFV/TDF/FTC.	[B]	[14]													
Nei pazienti affetti da HIV con osteoporosi è raccomandato il trattamento con alendronato o acido zoledronico coerentemente con le linee guida per la popolazione generale. La durata ottimale del trattamento con alendronato non è nota, abitualmente si propone una rivalutazione, dopo 5 anni di trattamento. Una singola dose di acido zoledronico (5 mg per via e.v.) all'inizio della cART può attenuare la riduzione di BMD osservata durante le prime 48 settimane di terapia con TDF/FTC più ATV/r.	[BII] [AII]	 [25]													

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Brown, T.T. and Qaqish R.B., Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*, 2006. 20(17): 2165-74.
- Torti, C. et al., High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males. *Endocrine* (2012) 41:512-517.
- Vescini F et al., Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:163-172.
- Sudjaritruk T et al. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism: effects on bone turnover and bone mineral density among perinatally HIV-infected adolescents. *AIDS*. 2016;30(7):1059-67.
- Borderi, M., et al., Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*, 2009. 23(11):1297-310.
- Brown TT., et al., Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1242-51.
- Grund, B., et al., Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*, 2009. 23(12): 1519-29.
- Grace A. McComsey G.A. et al., Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(8):937-946.
- Brown T. et al., *Changes in Bone Mineral Density after Antiretroviral Initiation with Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine plus Atazanavir-Ritonavir, Darunavir-Ritonavir, or Raltegravir*. *J Infect Dis*. 2015;212(8):1241-9.
- Martin A. et al., Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS*. 2013;27(15):2403-11.
- Leite LH, et al., Dietary calcium, dairy food intake and metabolic abnormalities in HIV-infected individuals. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(5):535-43.
- Bech A, et al., Treatment of calcium and vitamin D deficiency in HIV-positive men on tenofovir-containing antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2012;13(6):350-6.
- Szep, Z., et al., Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. *AIDS*, 2011. 25(4): 525-9.
- Overton ET et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 ;162(12):815-24.
- Clò A. et al., Calcaneal quantitative ultrasound (QUS) and dual X-ray absorptiometry (DXA) bone analysis in adult HIV-positive patients. *New Microbiol*. 2015;38(3):345-56.

16. Thomsen K, Jepsen DB, Matzen L, et al. Is calcaneal quantitative ultrasound useful as a prescreen stratification tool for osteoporosis? *Osteoporos Int* 2015; 26: 1459-75.
17. Wang KC, Wang KC, Amirabadi A, et al. Evidence-based outcomes on diagnostic accuracy of quantitative ultrasound for assessment of pediatric osteoporosis - a systematic review. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 1573-87.
18. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71: 530-7.
19. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 43-52.
20. Negredo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3368-71.
21. Negredo E, Diez-Perez A, Bonjoch A, et al. Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2104-7.
22. Bloch M, Tong WW, Hoy J, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med* 2014; 15: 373-80.
23. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012; 26: 475.
24. Mondy A et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(6):1843-9.
25. Ofotokun I, Titanji K, Lahiri CD, et al. A Single-dose Zoledronic Acid Infusion Prevents Antiretroviral Therapy-induced Bone Loss in Treatment-naïve HIV-infected Patients: A Phase IIb Trial. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 663-71.
26. Bernardino J et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV* 2015; 11: e464-73.

MALATTIA RENALE

In tutti i soggetti con infezione da HIV è raccomandato eseguire uno *screening* per identificare i soggetti affetti da malattia renale o a rischio di sviluppare questa comorbidità [AII].

Individuazione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I principali fattori di rischio per patologia renale sono: ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, epatopatia cronica e coinfezione con virus epatitici, utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, etnia africana, età avanzata, anamnesi di infezione opportunistica, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA. I fattori di rischio renali tradizionali e la conta attuale dei CD4+ sono i predittori principali di malattia renale avanzata/insufficienza d'organo.	[AII]	[1]
Stima del rischio	Per lo screening della malattia renale in ogni paziente con infezione da HIV al momento della diagnosi e all'inizio della terapia antiretrovirale sono raccomandate due indagini: la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e l'esame delle urine con una determinazione della proteinuria/albuminuria. La valutazione della funzione glomerulare avviene con algoritmi di predizione che computano il livello di creatinina sierica, l'età, il sesso, l'etnia e misure antropometriche. L'algoritmo da preferire in caso di eGFR > 60 ml/min/1.73 m ² è quello della CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) che sembra avere una maggiore accuratezza nel calcolo dell'eGFR rispetto alle equazioni Cockcroft-Gault e MDRD. Gli altri algoritmi (MDRD, Cockcroft-Gault) possono essere utilizzati in alternativa. L'equazione Cockcroft-Gault, in particolare, può essere considerata per il calcolo della Clearance della Creatinina in funzione della correzione del dosaggio dei farmaci antiretrovirali nel paziente con insufficienza renale. L'algoritmo Calculator for Risk of Chronic Kidney Disease (disponibile al sito http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=md-calculator), restituisce la probabilità di insufficienza renale cronica nei successivi 5 anni. La determinazione della proteinuria/albuminuria dovrebbe essere effettuata mediante esame urine spot con valutazione dei rapporti proteine/creatinina (UP/C) e albumina/creatinina (UA/C) nelle urine o, in alternativa, mediante valutazione della proteinuria/albuminuria sulle urine delle 24 ore (proteinuria quantitativa più proteinuria qualitativa mediante elettroforesi delle proteine urinarie).	[AI]	[2, 13, 14]
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio di sviluppare malattia renale cronica a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. (http://hivpv.org/Home/Tools/ChronicKidneyDiseaseTool.aspx)	[BII]	[11]
	La valutazione di eGFR e proteinuria dovrebbero essere effettuate anche ad ogni modifica della terapia antiretrovirale, ogni 6 mesi (eGFR) o 12 mesi (proteinuria) nei pazienti con parametri stabili, più spesso in caso di presenza o comparsa di alterazioni della funzionalità renale.	[AI]	[13]
	La malattia renale progressiva viene definita in caso di ≥ 25% di calo in eGFR o un calo sostenuto in eGFR di ≥ 5ml/min/1.73m ² /anno. Nei pazienti che eseguono terapie potenzialmente nefrotossiche, occorre valutare contestualmente nel follow up biomarcatori di danno tubulare renale prossimale, quali proteinuria con proteine a basso peso molecolare (non albumina), glicosuria con glicemia normale, ipofosforemia, iperfosfatemia, ipokaliemia, ipouricemia, acidosi metabolica.	[AII]	[1]

Valutazione individuale di vulnerabilità	La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. Tale indagine è raccomandata soprattutto nei pazienti ipertesi e con diabete mellito. Nel danno tubulare è possibile riscontrare la presenza di proteinuria tubulare, in questo caso l'albumina non è la principale proteina urinaria. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare.	[AII]	[3]
	La presenza di CKD è un rischio equivalente di malattia cardiovascolare (CVD). Pertanto, lo screening, il monitoraggio e il livello di cura per CVD e fattori di rischio per CVD nei pazienti con insufficienza renale cronica dovrebbero riflettere l'aumento del rischio associato alla malattia renale.	[AII]	
	E' opportuno richiedere una consulenza nefrologica nel caso di una o più delle seguenti alterazioni confermate in almeno due determinazioni e persistenti dopo la sospensione di eventuali farmaci nefrotossici: malattia renale progressiva, riduzione dell'eGFR ad un valore <60 ml/min/1.73 m ² , albuminuria significativa (UA/C >300 mg/g o albuminuria >300 mg/die), proteinuria significativa (UP/C >500 mg/g o proteinuria >500 mg/die), ematuria associata a proteinuria o ipertensione arteriosa.	[AII]	[13,14]

Gestione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita e sui fattori di rischio.	Data la stretta connessione tra danno renale e danno cardiaco, gli interventi di prevenzione cardiovascolare, con particolare riferimento alla malattia ipertensiva, appaiono efficaci anche per la prevenzione delle malattie del rene.	[AII]	
	Considerato il ruolo della co-infezione HCV nel peggioramento della CKD e vista l'elevata efficacia dei farmaci DAA anche nella popolazione HIV-positiva, il trattamento dell'infezione da HCV è suggerito in tutti i pazienti co-infetti.	[AI]	[12]
Terapia antiretrovirale	L'inizio e la prosecuzione di una cART è fortemente raccomandato nei pazienti HIV con malattia renale cronica (CKD) o con nefropatia HIV-associata (HIVAN). Nei pazienti naïve a rischio di, o con CKD (compresi quelli con nefropatia associata all'HIV - HIVAN), il regime iniziale dovrebbe escludere farmaci antiretrovirali con possibile o nota nefrotossicità.	[AII] [BII]	[15]
	La Sindrome di Fanconi è una condizione clinica rara associata a tubulopatia prossimale che si diagnostica con i seguenti parametri: glicosuria normoglicemica, proteinuria, aumento della fosfatemia e riduzione della fosforemia, ipokaliemia (più rara), acidosi metabolica da perdita di basi (ovvero HCO ₃ basso nel sangue e urine alcaline) e aumento della creatinina. In caso di Sindrome di Fanconi va sospeso tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtrato glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario.	[AII]	[4-5]
	Quando si sceglie un regime cART in pazienti experienced, occorre valutare la potenziale nefrotossicità dei farmaci che si utilizzano, le potenziali interazioni farmacologiche che possono aumentare la nefrotossicità dei farmaci e il rischio di progressione della malattia renale.	[AII]	
	La scelta e la tempistica di aggiustamento della dose cART o di switch terapeutico dipendono da fattori specifici del paziente (tra cui il calo l'andamento della funzionalità renale), la disponibilità di opzioni terapeutiche alternative, e la gravità della malattia renale. eGFR dovrebbe essere valutato routinariamente per aiutare a distinguere i veri cambiamenti nella funzione renale dalle fluttuazioni giornaliere fisiologiche della creatinina sierica.		
	Nei pazienti con regimi comprendenti TDF, soprattutto se associato a ATV/r o LPV/r, rivalutare la terapia in corso se il filtrato glomerulare è < 60 mL/min o in caso di rapido declino dello stesso (>5 ml/min/anno), tenendo conto della possibile non completa reversibilità del danno renale una volta instauratosi. Adottare comunque un principio di cautela nella prescrizione di TDF nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.	[BII]	[6,11]
	Le combinazioni a dose fissa non sono raccomandate in caso di insufficienza renale. In particolare: - eGFR<70 mL/min, evitare la coformulazione elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF - eGFR <50 mL/min, evitare le seguenti coformulazioni: <ul style="list-style-type: none"> • FTC/TDF/efavirenz; • FTC/TDF/rilpivirina • 3TC/AZT; • Elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF; • ABC/I3TC/AZT; • ABC/3TC. • Abacavir/lamivudina/dolutegravir - eGFR <30 mL/min, evitare anche la coformulazione FTC/TDF e elvitegravir/cobicistat/FTC/TAF. In caso di insufficienza renale con eGFR<50 ml/min/1.73 m ² è necessaria una riduzione del dosaggio (basata sulla Clearance della Creatinina) per tutti gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (tranne abacavir). In caso di eGFR<30 ml/min/1.73 m ² ,maraviroc non va somministrato in associazione agli inibitori della proteasi e il suo dosaggio va ridotto a 150 mg x 2/die se compare ipotensione ortostatica.	[AI]	[17]
	Cobicistat e DTG riducono la secrezione tubulare di creatinina (inibendo diverse proteine di		

In caso di Cobicistat e Dolutegravir	trasporto sul tubulo prossimale), generando una riduzione del valore di (eGFR _{creat}) non necessariamente associato a un peggioramento della funzione glomerulare. Anche rilpivirina, in misura minore, condivide questo meccanismo.	[AI]	
	L'effetto di questi farmaci su eGFR _{creat} compare entro le prime 2-4 settimane di trattamento, rimane stabile nel tempo e reverte con la sospensione del farmaco. Pertanto occorre considerare un nuovo setpoint di eGFR dopo 1 mese dall'inizio del trattamento.	[AI]	
	Il monitoraggio di eGFR con formule affidabili come il CKD-EPI _{creat} è raccomandato anche nei pazienti trattati con questi farmaci, ma è necessario conoscere le modificazioni di questo parametro nelle prime settimane di trattamento. I pazienti andranno monitorati mensilmente per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi. Un calo dell'eGFR _{creat} maggiore del 25% o insorgenza <i>de novo</i> di segni di disfunzione tubulare necessiterà di una valutazione nefrologica.	[BIII]	[7]
	Per monitorare la funzionalità tubulare, andrà ricercata la presenza di proteinuria: una proteinuria patologica andrebbe confermata con lo studio della proteinuria quantitativa su urine spot del mattino (proteinuria totale/creatinuria = PCR e albuminuria/creatinuria = ACR), o mediante proteinuria delle 24 h con elettroforesi delle proteine urinarie.	[BIII]	[8]
	Nei pazienti naïves con ClCr < 70 ml/min è opportuno prendere in considerazione regimi alternativi a EVG//COBI/FTC/TDF. Tale combinazione andrà inoltre sospesa nei pazienti che presentino un calo della ClCr al di sotto di 50 ml/min dopo l'inizio della terapia. Nei pazienti con ClCr < 30 ml/min non è consigliato il trattamento con EVG/COBI/FTC/TAF.	[BI]	
In caso di insufficienza renale	Occorre intensificare i controlli se il GFR sia al di sotto di 60 mL/min.	[BIII]	[9]
	In base al tipo di danno renale (confermato in almeno due esami di controllo) si consigliano i seguenti provvedimenti: <ul style="list-style-type: none"> in caso di malattia renale progressiva o malattia renale cronica: si raccomanda, laddove presenti farmaci antiretrovirali alternativi, la sospensione dei farmaci potenzialmente nefrotossici (TDF, ATV/r, LPV/r); se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica. in caso di disfunzione del tubulo renale prossimale: si raccomanda, laddove presenti farmaci antiretrovirali alternativi, la sospensione di TDF; se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica; in caso di nefrolitiasi o nefrite interstiziale: si raccomanda la sospensione di atazanavir, considerare la sospensione degli altri inibitori della proteasi con ritonavir; se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica. 	[BII]	[16]
	In questi casi è indicato ripetere il <i>risk assessment</i> per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato, ed eseguire un'ecografia delle logge renali.	[AIII]	[10]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Ryom L. et al., Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS*. 2014 Jan 14;28(2): 187-199.
- Levey A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009. 150(9):604-12.
- Choi A.I., et al., Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*, 2010. 121(5): 651-8.
- Labarga P., et al., Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS*, 2009. 23(6): 689-96.
- Gupta S.K. et al., Fanconi Syndrome Accompanied by Renal Function Decline with Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Prospective, Case-Control Study of Predictors and Resolution in HIV-Infected Patients. *PLoS ONE*, 2014. 9(3): e92717
- Scherzer, R., et al., Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012. 26(7): 867-75.
- Maggi P, et al., The problem of renal function monitoring in patients treated with the novel antiretroviral drugs. *HIV Clin Trials*. 2014;15(3):87-91.
- Samarawickrama A, Cai M, Smith ER et al. Simultaneous measurement of urinary albumin and total protein may facilitate decision-making in HIV-infected patients with proteinuria. *HIV Medicine* 2012;13:526-32.
- Maggi, P., et al., Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev* 2012;14(1): 37-53.
- Jao, J. and C.M. Wyatt, Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010. 17(1): 72-82.
- Mocroft, A, et al, Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015;12(3):e1001809.
- Fabrizi, F. et al. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2016 Mar;88(3):487-97.
- Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e96-138.
- EACS Guidelines. Version 8.0, October 2015.
- Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008; 22: 481-7.
- Mocroft A et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV* 2016 ;3(1):e23-32.
- Post, FA, Tebas, P; Clarke, A; Cotte, L; Short, W; Abram M; Jiang, S; Cheng, A, Das, M, Fordyce, MW. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *JAIDS*, 23 September 2016.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Definibile come ostruzione bronchiale progressiva e persistente, associata ad una risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas, la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e curabile tra le più frequenti nella popolazione generale. Le riacutizzazioni e le comorbidità contribuiscono a determinarne la gravità. I fattori di rischio più importanti per BPCO sono il fumo di tabacco, l'inquinamento dell'aria o nei luoghi di lavoro.

La prevalenza della BPCO riportata nei pazienti con infezione da HIV varia dal 3% al 21%. Nello studio START, nella popolazione europea risulta del 9.1%. Di questi pazienti circa il 50% non sono tuttavia mai stati fumatori, il che suggerisce che la BPCO vada compresa tra le manifestazioni infiammatorie d'organo associate alla infezione da HIV. La valutazione della BPCO si basa sui sintomi del paziente, sulla frequenza delle esacerbazioni, sull'entità delle alterazioni spirometriche, sul danno polmonare e sulla presenza di comorbidità associate, in particolare malattie cardiovascolari, dell'osso e del rene.

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	<p>Alla prima visita raccogliere le informazioni sui fattori di rischio per BCPO, quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Familiarità; - Esposizione ad inquinanti: <ul style="list-style-type: none"> • Fumo di tabacco attuale o pregresso). Utile stimare il numero di anni/pacchetto (pack/years), ovvero numero medio di sigarette fumate al giorno per il numero di anni di esposizione al fumo (il numero di anni/pacchetto può essere calcolato collegandosi al link: http://smokingpackyears.com) • Polveri organiche ed inorganiche in ambiente di lavoro • Inquinamento domestico legato alla cottura di alimenti e al riscaldamento di ambienti poco ventilati con uso di biocarburanti; • Inquinamento atmosferico. - Alterati sviluppo e crescita dell'apparato respiratorio; - Sesso; - Eta; - Infezioni respiratorie (comprendenti le infezioni opportunistiche, tra cui PCP e TBC); - Stato socio-economico; - Asma / Iperreattività bronchiale; - Bronchite cronica. Fenotipo associato alla fragilità (adapted frailty-related phenotype) - Durata dell'infezione da HIV. 	[A]	[1-5]
	Alle visite successive raccogliere informazioni relative ai sintomi cronici di BPCO (dispnea, tosse con o senza espettorato,e/o esposizione a fattori di rischio). e sul permanere del tabagismo.	[A]	[1,6]
Stima del rischio	In tutti i pazienti con sintomi clinici di BPCO e/o esposizione a fattori di rischio è raccomandato un esame spirometrico comprendente il test di diffusione del monossido di carbonio (CO).	[A]	[7,8]
	Un VEMS/CVF < 0,70 conferma la presenza di ostruzione bronchiale e quindi conferma la diagnosi di BPCO.	[A]	[1]
Valutazione individuale di vulnerabilità	La valutazione con TC polmonare permette di individuare i pazienti con enfisema. Tale alterazione strutturale del parenchima polmonare rappresenta la condizione preclinica di sviluppo della BPCO. Un'accurata valutazione del paziente con BPCO include non solo la diagnosi ma anche la valutazione di gravità determinata dalla ostruzione bronchiale, dall'impatto della BPCO sullo stato generale di salute del paziente, e dal rischio di riacutizzazioni e comorbidità associate, in particolare malattie cardiovascolari, malattie dell'osso e del rene.	[BII]	[8,9]
	Lo screening per malattia/tumore polmonare mediante TC torace a basso dosaggio una volta all'anno è raccomandato nei pazienti tra i 55 e gli 80 anni ad alto rischio (ovvero con esposizione al fumo di almeno 30 anni-pacchetto e fumatori attuali oppure fumatori pregressi che hanno smesso di fumare da meno di 15 anni).	[AII]	[10]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Astenersi dal fumare modifica la storia naturale della malattia, aumenta la speranza di vita, e i pazienti che ancora fumano devono essere invitati a smettere.	[A]	[11-14, 23]
	La varenicina è risultata ben tollerata ed efficace nel favorire la sospensione del fumo nei pazienti in terapia antiretrovirale.	[A]	[24]
Terapia antiretrovirale	cART riduce il rischio di recrudescenze infettive polmonari. La terapia antiretrovirale non risulta quindi rappresentare un fattore di rischio per BPCO.	[AII]	[15-17]
Terapia complementare	Una appropriata terapia farmacologica consente di alleviare i sintomi di BPCO, di ridurre frequenza e gravità delle riacutizzazioni, e di migliorare la qualità della vita e la tolleranza allo sforzo in pazienti con BPCO. Nessun trattamento ad oggi disponibile è in grado di ridurre il declino funzionale respiratorio associato alla BPCO.	[A]	[1, 18, 19]

	Le vaccinazioni antiinfluenzale e anti-pneumococcica vanno offerte ai pazienti affetti da BPCO in accordo con le indicazioni specifiche per i pazienti HIV+.	[A]	[20]
	Occorre prestare attenzione al rischio di interazione farmacologica tra alcuni antiretrovirali (IP, ritonavir, cobicistat, NNRTI) con i broncodilatatori e corticosteroidi (compresi quelli assunti per via inalatoria)	[BII]	[21,22]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)-why and what? *Clin Respir J* 2012; 6: 208-214.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
- Guaraldi G, Raggi P, Gomes A, et al. Lung and heart disease are better predicted by pack-years than by smoking status or duration of smoking cessation in HIV patients. *PLoS One* 2015; 10: e0143700.
- Akgun KM, Tate JP, Oursler KK, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with frailty measurements in HIV-infected and uninfected Veterans. *AIDS* 2016; 30: 2185-93.
- Scaglioni R, Besutti G, Malagoli A, et al. CT abnormalities in never-smoking HIV patients. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, September 12-13, 2016, New York. Abstract O11.
- Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *Eur Respir J* 09;33 (5):1025-30.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
- Haruna A1, Muro S. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010 Sep;138(3):635-40.
- Tsushima K, Sone S. Identification of occult parenchymal disease such as emphysema or airway disease using screening computed tomography. *COPD*. 2010 Apr;7(2):117-25.
- Virginia AM on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-338.
- Tashkin D, Kanner R. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001 May 19;357(9268):1571-5.
- Scanlon PD, Connett JE. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):381-90.
- M Huber, B Ledergerber. Outcome of smoking cessation counselling of HIV-positive persons by HIV care physicians *HIV Medicine* 2012; 7: 387-397.
- Elzi L, Spoerl D, Voggensperger J, Nicca D, Simcock M, Bucher HC, et al. A smoking cessation programme in HIV-infected individuals: a pilot study. *Antiviral Therapy*. 2006;11(6):787-795.
- Eras Crum, Nancy F; Riffenburgh, et al. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons: Analysis of the Pre-, Early, and Late HAART *JAIDS*: 2006; 41:194-200.
- Wolff AJ1, O'Donnell Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *AE Chest*. 2001 Dec;120(6):1888-93.
- Detels, Rogera; Tarwater, Patrick Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis *AIDS* 2001 15 (3) - pp 347-355.
- Edward J Mills, Eric Druyts et al. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis *Clin Epidemiol*. 2011; 3: 107-129.
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523.
- Alfageme, R Vazquez. Chronic obstructive pulmonary disease Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD *Thorax* 2006;61:189-195.
- Iniesta-Navalon C, Franco-Miguel JJ, Gascon-Canovas JJ, et al. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Med* 2015; 16: 273-9.
- Lewis J, Turtle L, Khoo S, et al. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. *AIDS* 2014; 28: 2636-7.
- Helleberg, M., et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *Aids*, 2015 Jan 14;29(2):221-9.
- Ferketich AK, et al. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study.

SALUTE SESSUALE E RIPRODUTTIVA

Il benessere psicofisico della persona con HIV è il fine ultimo del percorso terapeutico, medico, assistenziale e di tutto ciò che lo può garantire (servizi specifici, promozione della qualità della vita, leggi e normative). La relazione del medico con la persona con HIV, quindi, non può prescindere dal rispetto dei principi di *Salute Positiva, Dignità e Prevenzione* enunciati dall'OMS, UNAIDS e GNP+ [1,2]. Questi principi sono anche strettamente connessi con i programmi di prevenzione.

Uno di questi enuncia che *prevenire la trasmissione dell'HIV è una responsabilità condivisa di tutti gli individui, indipendentemente dallo status di positività all'HIV*. Questo concetto, spesso, si scontra con pregiudizi e atteggiamenti ostili presenti sia nella società sia in ambienti giuridici e politici, contribuendo così a creare stigmatizzazione e discriminazione.

Tabella 1 - Principali raccomandazioni per indagare la salute sessuale delle persone con HIV

PRINCIPIO	PERCORSO/OBIETTIVO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
-----------	--------------------	--------	----------------------------------	---------------------------

Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, curare le Infezioni Sessualmente trasmesse (IST, da intendersi nel senso più ampio del termine, quindi tutte quelle infezioni riguardanti la sfera sessuale) delle persone con HIV (1).	<ul style="list-style-type: none"> Eeguire lo screening per tutte le IST alla diagnosi e l'inserimento, laddove applicabile, nei programmi di vaccinazione (in accordo con il profilo viro-immunologico del paziente); Eeguire lo screening con periodicità annuale; Eeguire lo screening con frequenza maggiore (sei o tre mesi, a discrezione del medico), in caso di: <ul style="list-style-type: none"> Presenza di sintomi e/o diagnosi di IST; Rapporti sessuali con soggetti in cui è più alto il rischio per IST (per esempio gruppi ad alta prevalenza di maschi che fanno sesso con maschi, lavoratori e lavoratrici del sesso, ecc.); 	[A] [A] [BIII]	[5]
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, curare le IST (da intendersi nel senso più ampio del termine, quindi tutte quelle infezioni riguardanti la sfera sessuale) dei partner sessuali delle persone con HIV (1).	<ul style="list-style-type: none"> In accordo con la persona con HIV, proporre all'ai partner lo screening e l'inserimento, laddove applicabile, in programmi di vaccinazione; A seguire il contatto iniziale, proporre all'ai partner "una periodicità" nei controlli in merito alle IST. 	[BIII] [CIII]	
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, tentare di risolvere/affrontare alcune frequenti cause dell'alterazione della salute sessuale connesse allo status di "HIV-positività": <ul style="list-style-type: none"> La non accettazione della condizione di HIV-positività; Stigma e auto-stigma; Timori di discriminazione; Il timore di trasmettere l'infezione; La decisione se comunicare o meno lo status di HIV-positività e a chi; La presenza di una patologia pertinente la sfera mentale; Il peggioramento improvviso della malattia da HIV; La presenza sinergica di altre condizioni di non accettazione e/o negazione del proprio essere (es. omosessualità). 	<ul style="list-style-type: none"> Oltre l'intervento (in senso lato) dell'infettivologo, è utile che specialisti (quali psicologi, psichiatri, psicoterapeuti, counsellors, personale esperto delle associazioni di pazienti e/o di comunità colpite dall'infezione), collaborino con la persona con HIV per individuare il percorso per lui/lei più appropriato. In merito al timore di trasmettere l'infezione, informare il paziente sugli effetti positivi della terapia antiretrovirale e sui concetti di responsabilità condivisa (allo scopo, mettere eventualmente in contatto con una associazione di pazienti). In merito alla decisione se comunicare o meno lo status di HIV-positività e a chi, le figure prima menzionate possono essere un valido supporto, offrendo eventualmente anche il loro aiuto, lasciando sempre, però, la libertà al singolo di effettuare la scelta definitiva. 	[AIII] [AIII] [AIII]	
Favorire la qualità della vita delle persone con HIV (2).	Indagare le cause di possibili disfunzioni sessuali, da intendersi come anomalia del desiderio e modifiche psicofisiologiche che caratterizzano il ciclo di risposta sessuale.	<ul style="list-style-type: none"> Eeguire un'anamnesi del vissuto sessuale. Da ripetersi con periodicità variabile, a seconda delle caratteristiche dell'individuo (3) (4) (5) (6). Indagare la possibile connessione con la presenza di comorbidità (cardiovascolare, vascolare, renale, ecc.). Indagare i farmaci della 'terapia complessiva' del paziente (non è documentata l'associazione tra disfunzioni sessuali e farmaci antiretrovirali), tra questi: antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine, antiepilettici, ipolipemizzanti (statine e fibrati), anti-istaminici, anti-ipertensivi (beta-bloccanti, alfa-bloccanti, ACE-inibitori, diuretici), omeprazolo, ranitidina, cimetidina, spironolattone, metoclopramide, finasteride, levo-dopa, oppiacei. Nel maschio: indagare la presenza di ipogonadismo (in questo caso rilevare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina e, qualora accertato il disturbo, procedere con terapia specifica). 	[AIII] [CIII] [AIII] [AIII] [AIII]	

(1) = Considerare (anche se non esaustivamente): sifilide (le recrudescenze o recidive sono frequenti nelle persone con HIV e la sierologia non riesce a distinguere la riattivazione dalla reinfezione), *chlamydia* (il test di riferimento è di tipo molecolare sulle urine), HSV2 (la trasmissione può verificarsi anche in assenza di ulcere genitali), HAV, HBV (l'interruzione di lamivudina o emtricitabina può causare la riattivazione), HCV (la trasmissione per via sessuale è più frequente negli MSM), HPV (l'infezione è spesso asintomatica e le recidive condilomatose sono frequenti, si veda la parte sui Tumori per le raccomandazioni di screening e altro).

(2) = In questa sede, ai fini descrittivi si è volutamente tenuto distinto quanto scritto in questa riga con quanto scritto alla riga precedente: tuttavia, si consideri la connessione imprescindibile fungendo la malattia da HIV e le conseguenze enunciate come fattori confondenti. Si invita anche a consultare lo specifico capitolo relativo alla Qualità della Vita.

(3) = Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati validati: nei maschi l'*International Index of Erectile Function* (IIEF-15), nelle femmine il *Female Sexual Function Index* (FSFI).

- (4) = L'identificazione delle cause e la risoluzione delle problematiche sono azioni complesse che sovente implicano il coinvolgimento di medici specialisti (es.: urologo, proctologo, ginecologo, andrologo, cardiologo, endocrinologo, farmacologo clinico, psicologo) e di una diagnostica specifica.
- (5) = Il trattamento della disfunzione erettile si basa principalmente su farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-Is). Secondo la terapia antiretrovirale corrente, possono essere necessari aggiustamenti dei dosaggi normalmente prescritti. Il medico infettivologo e l'endocrinologo/urologo sono chiamati insieme a concordare l'eventuale prescrizione di farmaci PDE5-Is, così come per l'eventuale trattamento della eiaculazione precoce (possibili interazioni farmacologiche).
- (6) = Sono mancanti Linee Guida per il trattamento della disfunzione sessuale femminile, sia nella popolazione generale che in quella HIV-positiva.

Tabella 2 – Promozione della salute riproduttiva.

PRINCIPIO	PERCORSO/OBIETTIVO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Realizzazione del desiderio di genitorialità.	<ul style="list-style-type: none"> Nelle persone con HIV intenzionate è raccomandata l'indagine sulla salute riproduttiva e di quanto prima enunciato in merito alle IST. L'indagine sulla salute riproduttiva è da ripetersi con periodicità variabile, a seconda delle caratteristiche dell'individuo. L'indagine sulla salute riproduttiva dovrebbe riguardare entrambi i partner, con particolare attenzione a quelli sierodiscordanti. 	[AIII] [BIII] [AIII]	[5,10]
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Protezione dall'infezione da HIV e concepimento.	<p>In coppie sierodiscordanti in cui il partner HIV-positivo assume la terapia antiretrovirale ed è in soppressione virologica stabile, avere rapporti sessuali senza l'uso del profilattico durante i periodi di massima fertilità (determinata dal monitoraggio dell'ovulazione) è un metodo sicuro per il concepimento [6,7].</p> <p>Vi sono evidenze per le quali nei primi 6 mesi successivi all'inizio della terapia antiretrovirale, anche nei pazienti con soppressione virologica, il virus può persistere nel seme. Si raccomanda pertanto di posticipare il concepimento dopo tale periodo [8,9].</p> <p>Nei casi in cui uno o entrambi i partner non riescano ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale, è possibile ricorrere alle seguenti pratiche (l'elenco è ordinato per sicurezza crescente) [10]:</p> <p>Se il partner HIV-positivo è il maschio:</p> <ul style="list-style-type: none"> La profilassi pre-esposizione (PrEP): fare riferimento al capitolo specifico delle Linee Guida. Lavaggio dello sperma. <p>Se il partner HIV positivo è la femmina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inoculo in vagina di liquido seminale adeguatamente raccolto. 	[A] [AII] [CIII]	[5-10]
<p>NOTE</p> <ul style="list-style-type: none"> I farmaci disponibili per la contraccezione orale possono presentare interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali. Raltegravir, dolutegravir, rilpivirina e gli NRTI non presentano interazioni farmacologiche con i contraccettivi orali. Per la gestione della gravidanza nelle donne con infezione da HIV fare riferimento al capitolo specifico delle Linee Guida. 				

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- World Health Organization Essential Prevention and Care Interventions for Adults and Adolescents Living with HIV in Resource- Limited Settings. Geneva, 2008.
- GNP+, UNAIDS Positive Health, Dignity and Prevention. Technical Consultation Report. Amsterdam, 2009.
- Grant RM et al. *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men*. New Engl Jour Med 363(27):2587-2599, 2010.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet 2016, 387, 10013, 53 – 60.
- Centers for Diseases Controls: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR June 5, 2015.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 2016; 375: 830-9.
- Del Romero J, Baza MB, Rio I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4398.
- Du P, Liu A, Jiao Y, et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood. Microbiol Immunol 2016; 60: 187-95.
- Mujugira A, Celum C, Coombs RW, et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72: 579-84.
- EACS Guidelines ver 8.01 October 2015.

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

I disturbi neurocognitivi e psichiatrici nei pazienti con infezione da HIV sono rilevanti non solo per il loro effetto diretto sulla salute fisica e mentale, ma anche perché si associano a ridotta aderenza alla cART ed a progressione di malattia [1].

Disturbi cognitivi

I disturbi neurocognitivi nei pazienti con infezione da HIV sono imputabili a un danno di HIV al sistema nervoso centrale (SNC) - in tal caso definiti come *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) - riconducibili ad altre cause, o al sovrapporsi di entrambe le situazioni. Tali disturbi possono essere identificati o confermati, se evidenti clinicamente, attraverso i test neurocognitivi (alterazione in almeno due aree cognitive). A scopo di ricerca vengono frequentemente utilizzate le seguenti categorie di disturbi cognitivi HIV-correlati: deficit asintomatico (*asymptomatic neurocognitive impairment*, ANI), disturbo lieve (*mild neurocognitive disorder*, MND), e demenza (*HIV-associated dementia*, HAD), definite in base al grado di interferenza con la vita quotidiana (rispettivamente nessuno, lieve o grave) [2]. La prevalenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione mentre, secondo un recente studio italiano, MND interessa il 10% dei pazienti (e il 4% dei pazienti che non riferiscono sintomi) [3]. Il significato clinico delle forme di ANI (riscontrate nel 16% dei pazienti) e del loro potenziale di evolvere verso forme sintomatiche rimane incerto [4].

Esistono alcune condizioni/comorbidità che si associano ad alterazioni cognitive e che possono essere fattori confondenti e che vanno quindi esclusi per la diagnosi di disturbi cognitivi HIV-correlati: depressione, disturbi d'ansia, psicosi e altre patologie psichiatriche, uso attuale o pregresso di sostanze psicoattive/psicotrope (cocaina, metanfetamine, oppioidi), abuso di psicofarmaci, etilismo, demenze vascolari, malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative, infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti, encefalopatie dismetaboliche, cirrosi epatica, traumi cranici o altre patologie neurologiche. Alcuni fattori sono stati, inoltre, associati a più elevato rischio di disturbi cognitivi HIV-correlati [2,3,5,6]:

- Nadir di T CD4+ < 200 cellule/ μ L;
- Età > 50 anni;
- Fattori di rischio cardiovascolare e/o alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico;
- Mancata soppressione sistemica della replicazione di HIV.

I disturbi cognitivi HIV-associati, compresa HAD, possono essere associati a escape virale nel liquor. Questa condizione è infrequente, e definita dalla presenza di carica virale liquorale rilevabile con carica virale plasmatica soppressa o carica virale liquorale di un logaritmo superiore a quella plasmatica, nel caso di carica plasmatica rilevabile. L'escape virale nel liquor può anche associarsi a meningo-encefalopatia focale a esordio generalmente acuto [4, 5]. Infine, un escape virale è presente in circa il 10% dei pazienti neuroasintomatici (escape virale asintomatico), ma il significato di questa condizione è ancora incerto [7]. Alcuni fattori sono stati associati a più elevato rischio di escape virale liquorale sintomatico [5,6]:

- Nadir di T CD4+ < 200 cellule/ μ L;
- Pregressa demenza HIV-correlata;
- Farmacoresistenza;
- Scarsa aderenza alla cART;

In un recente studio controllato è stato osservato che la presenza di viremia plasmatica a basse copie nei 12 mesi precedenti si associava a escape liquorale asintomatico [8].

Disturbi psichiatrici

I disturbi psichiatrici vengono riscontrati in circa la metà dei pazienti con infezione da HIV. Le principali manifestazioni sono rappresentate dalla depressione, dall'ansia e da disturbi psicotici [9]. Tali disturbi sono rilevanti, oltre che per se, per il loro effetto confondente nella diagnosi di disturbi cognitivi HIV-correlati. La depressione e l'ansia sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione e concentrazione e disturbi della memoria (prevalenti nella depressione), e con disturbi della vigilanza, irrequietezza o irritabilità (prevalenti nell'ansia).

Nella gestione dei pazienti con disturbi psichiatrici, va tenuto delle possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci a uso psichiatrico o neurologico, che possono compromettere l'efficacia di entrambe le terapie o aumentarne gli effetti collaterali. Inoltre, l'uso di neurolettici è fortemente associata allo sviluppo di sindrome metabolica [10], per cui si raccomandano, a maggior ragione nei pazienti in terapia neurolettica, modificazioni dello stile di vita e, se necessario, l'utilizzo di farmaci antilipemizzanti [AII].

L'uso di EFV è associato ad un'aumentata frequenza di effetti collaterali al SNC di tipo neurologico (stordimento) e psichiatrico (sogni vividi, incubi, insonnia, e, sebbene non in maniera univoca, alterazioni del tono dell'umore) per cui, in pazienti con patologie psichiatriche è consigliata la valutazione del rapporto rischio-beneficio del suo utilizzo [BIII] [11-13]. L'associazione tra l'utilizzo di EFV e l'occorrenza di suicidio è dibattuta: in un'analisi di trial clinici in pazienti naïve si è osservato un aumento del rischio di circa 2 volte mentre in studi di coorte non è stata dimostrata alcuna associazione [14-17].

Tabella 1 - Diagnosi dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati.

ESAME/I	POPOLAZIONE TARGET	OBIETTIVO/I	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione neurocognitiva*	Se il paziente/familiari riferiscono o se il curante rileva sintomi di alterazioni cognitive.	Identificazione pazienti con disturbi neurocognitivi. (se escluse altre patologie).	[AII]	[18,19]
Test di screening per problemi psichiatrici**	Se il paziente/familiari riferiscono o se il curante rileva sintomi di depressione o ansia.	Selezione pazienti con possibili disturbi psichiatrici.	[AIII]	[21-23]
Valutazione psichiatrica	Pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici o test di screening per problemi psichiatrici positivo	Identificazione di pazienti con disturbi psichiatrici. Funzionale alla diagnosi di esclusione di disturbi neurocognitivi.	[AIII]	[2]
Esame neurologico	Pazienti con problemi cognitivi sintomatici	Diagnosi di <i>disturbi neurocognitivi HIV-correlati</i> con/senza escape liquorale. Funzionale alla diagnosi di esclusione di <i>disturbi neurocognitivi HIV-correlati</i> .	[AII]	[4,5]
Risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto				
Esame del liquor***				

* Si raccomanda per la valutazione neurocognitiva la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici che comprenda le seguenti aree: fluency verbale, funzioni esecutive, velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione/working memory, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva e abilità motorie [2]. Considerare, a questo scopo, anche l'esecuzione di batterie di test "di screening" approfonditi, ad esempio MoCA o Cogstate [13, 20]. Per verificare il grado di interferenza con la vita quotidiana si suggerisce di utilizzare la valutazione IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) [19].

** Test consigliati: Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9) e Generalized Anxiety Disorder (GAD), oppure Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [21-23].

***Esami su liquor per escludere patologie concomitanti; HIV-RNA per identificare/escludere escape liquorale, test delle resistenze genotipiche (GRT), e eventualmente del tropismo virale per ottimizzazione terapeutica [5,6].

Trattamento dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati

Oltre a ridurre l'incidenza dei disordini neurologici HIV-correlati, cART è efficace nel migliorare la performance neurocognitiva, nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione e di danno neuronale [24-26]. I farmaci antiretrovirali si differenziano in termini di capacità di superamento delle barriere cerebrali e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilità, legame con le proteine, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi. E' stato proposto, per definire l'efficacia di una cART nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS penetration-effectiveness score*) [27], calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Gli studi che hanno valutato l'associazione tra *CPE score*, rilevazione di HIV-RNA nel liquor e miglioramento neurocognitivo nel tempo, non hanno portato a risultati convergenti [28,29]. Per questo motivo il punteggio CPE composito, derivante dalla somma dei punteggi dei singoli farmaci, non è al momento accettato come strumento di ottimizzazione della terapia. Raccomandiamo quindi, per il trattamento di pazienti con disturbi cognitivi sintomatici, di utilizzare in primo luogo una combinazione di farmaci che garantisca il massimo dell'efficacia a livello sistemico - in termini di potenza intrinseca, tollerabilità, barriera genetica, aderenza e, naturalmente, mirata in base al profilo di resistenza - e consigliamo, in queste combinazioni, l'utilizzo di farmaci a dimostrata neuropenetrazione e/o neuroefficacia (AZT, ABC, EFV, nevirapina, indinavir/r, lopinavir/r, darunavir/r, dolutegravir, maraviroc).

Tabella 2 - Terapia e monitoraggio di HAND.

SCENARIO CLINICO	BASI BIOLOGICHE	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Non in terapia cART: disturbi cognitivi HIV-correlati	Possibile infezione produttiva del SNC	<ul style="list-style-type: none"> cART: in accordo con i principi generali di inizio terapia, utilizzando combinazioni a massima efficacia e, possibilmente, comprendente il maggior numero di farmaci a elevata neuropenetrazione/efficacia [10]. Monitoraggio: considerare rivalutazione con test NP (>6 mesi), RMN encefalo e puntura lombare (a >3 	[BIII]	[24,25]

		mesi).		
In terapia cART con escape liquorale: disturbi cognitivi HIV-correlati o altri problemi neurologici	Infezione produttiva del SNC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cART: modificazione o potenziamento in base a GRT su liquor e precedenti test su plasma privilegiando farmaci a elevata neuropenetrazione/efficacia. ▪ Monitoraggio: rivalutazione con test NP (>6 mesi), RMN encefalo e rachicentesi (>1 mese) 	[AIII]	[4,5]

Si raccomanda scelta e gestione della cART in base alle linee guida generali in tutti gli altri casi (pazienti neuroasintomatici o pazienti con disturbi cognitivi HIV-correlati in fallimento terapeutico o con replicazione soppressa nel liquor e nel plasma).

Trattamento dei disturbi psichiatrici

Si raccomanda, nei pazienti con diagnosi di disturbi psichiatrici, terapia specifica da stabilire insieme al consulente psichiatra.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-7.
2. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
3. Pinnetti C, Libertone F, Balestra P, et al. Declining Prevalence of HIV-Associated Neurocognitive Disorders in More Recent Years. *CROI*. February 22-25, 2015. Boston, MA, USA. O63.
4. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK; CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014;82(23):2055-62.
5. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 773-8.
6. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslén M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. Cerebrospinal Fluid HIV Escape Associated with Progressive Neurologic Dysfunction in Patients on Antiretroviral Therapy with Well-Controlled Plasma Viral Load. *AIDS* 2012; 26: 1765-74
7. Edén A, Fuchs D, Hagberg L, Nilsson S, Spudich S, Svennerholm B, Price RW, Gisslén M. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2010; 202:1819-25.
8. Nightingale S, Geretti AM, Beloukas A, Fisher M, Winston A, Else L, Nelson M, Taylor S, Ustianowski A, Ainsworth J, Gilson R, Haddow L, Ong E, Watson V, Leen C, Minton J, Post F, Pirmohamed M, Solomon T, Khoo S. Discordant CSF/plasma HIV-1 RNA in patients with unexplained low-level viraemia. *J Neurovirol*. 2016 May 18.[Epub ahead of print]
9. Bing EG, Burnam AM, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psych*. 2001; 58: 721-8.
10. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 114-26
11. Blanch J, Martínez E, Rousaud A, et al. Preliminary Data of a Prospective Study on Neuropsychiatric Side Effects After Initiation of Efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 336-343.
12. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Ribaudo H, Gulick RM; A5097s Study Team. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials*. 2009;10(6):343-55.
13. Journot V, Chene G, De Castro N, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C, Vildé JL, Sobel A, Garré M, Molina JM; ALIZE Study Group. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15;42(12):1790-9. Epub 2006 May 4. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):270.
14. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, Gulick RM, Na L, O'Keefe L, Robertson KR, Tierney C. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):1-10. doi: 10.7326/M14-0293. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2014 Aug 19;161(4):308.
15. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*. 2014 Sep 4;17:19214.
16. Smith C, Ryom L, Monforte Ad, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, Weber R, Law M, Sabin C, Lundgren J. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19512. doi: 10.7448/IAS.17.4.19512. eCollection 2014.
17. Nkhoma ET, Coumbis J, Farr AM, Johnston SS, Chu BC, Rosenblatt LC, Seekins D, Villasis-Keever A. No Evidence of an Association Between Efavirenz Exposure and Suicidality Among HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy in a Retrospective Cohort Study of Real World Data. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(3):e2480.
18. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalho A, McCombe JA, Gill MJ, Rachlis A, Rosenes R, Arbess G, Marcotte T, Rourke SB. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013; 27: 2385-401.
19. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 317-31.
20. Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, Bailey M, Carberry A, Vincent T, Quan D, Maruff P, Brew B, Cysique LA. A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders That Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):687-93.
21. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606-13.
22. Löwe B, Decker O, Müller S, et al., Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008; 46: 266-74.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361-370.
24. Mellgren A, Price RW, Hagberg L, Rosengren L, Brew BJ, Gisslén M. Antiretroviral treatment reduces increased CSF neurofilament protein (NFL) in HIV-1 infection. *Neurology* 2007; 69: 1536-41.
25. Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *The Journal of infectious diseases* 2008; 197 Suppl 3: S294-306.

26. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, Gisslen M, Palmer S, Price RW. Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. AIDS. 2014. [Epub ahead of print].
27. Hammond ER, Crum RM, Treisman GJ, Mehta SH, Marra CM, Clifford DB, Morgello S, Simpson DM, Gelman BB, Ellis RJ, Grant I, Letendre SL, McArthur JC; CHARTER Group. The Cerebrospinal Fluid HIV Risk Score for Assessing Central Nervous System Activity in Persons With HIV. Am J Epidemiol. 2014;180(3):297-307.
28. Vassallo M, Durant J, Biscay V, Lebrun-Frenay C, Dunais B, Laffon M, Harvey-Langton A, Cottalorda J, Ticchioni M, Carsenti H, Pradier C, Dellamonica P. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? AIDS. 2014;28(4):493-501.
29. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, Tate J, Logan R, Sabin C, Winston A, van Sighem A, Miro JM, Podzamczar D, Olson A, Arribas JR, Moreno S, Meyer L, Del Romero J, Dabis F, Bucher HC, Wandeler G, Vourli G, Skoutelis A, Lanoy E, Gasnault J, Costagliola D, Hernán MA; HIV-CAUSAL Collaboration. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. Neurology. 2014;83(2):134-41.

TUMORI

I tumori, sia diagnostici (ADCs) che non diagnostici per AIDS (NADCs), rappresentano oggi una delle principali cause di morbidità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV [1-2]. Nell'era cART è progressivamente diminuita l'incidenza degli ADCs [3-8], ma l'eccesso di rischio per il Sarcoma di Kaposi e per i linfomi non-Hodgkin (NHL) rimane elevato anche nei pazienti in risposta virologica alla terapia e con conta dei T CD4+ > 500 cellule/μL [6,8]. Il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati ad HPV (carcinoma dell'ano), l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma, sono i NADCs più frequenti nella popolazione HIV in corso di cART [3-11]. L'effetto cancerogeno sinergico dell'invecchiamento e di HIV sta amplificando il rischio e lo spettro dei tumori, con un incremento del 50% dopo i 65 anni rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età e con un aumento dei tumori tipici dell'anziano, quali cancro del polmone, prostata, colon-retto, mammella ed NHL [12]. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, compresi i NADCs, con un aumento del loro rischio, della loro aggressività biologica e della mortalità, che correla con l'entità del deficit immunitario stesso [4-23]. Lo studio START ha confermato che l'inizio precoce della cART riduce il rischio di eventi AIDS/non AIDS. Nei pazienti che iniziano la terapia con T CD4+ >500 cellule/μL, il rischio neoplastico si riduce del 64% per tutti i tumori [14] e del 74% per i tumori associati a virus cancerogeni [15]. La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia antitumorale, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine [4,16-23]. Questa sezione mira a focalizzare alcuni aspetti della complessa problematica oncologica, prevalentemente quelli rivolti alla prevenzione e diagnosi precoce e ai principi generali su timing, criteri di scelta e gestione della terapia antiretrovirale nel paziente HIV con neoplasia. Tutti i soggetti HIV devono essere regolarmente sottoposti a programmi di prevenzione (Tabella 1), ai programmi di screening raccomandati per la popolazione generale (Tabella 2) e a screening adattati o specifici per la popolazione HIV-positiva (Tabella 3).

Tabella 1 - Norme generali di prevenzione oncologica.

STRATEGIA DI PREVENZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
I più importanti strumenti di Prevenzione Oncologica sono: - L'inizio precoce della terapia antiretrovirale* - Le modificazioni dello stile di vita (interruzione del fumo ed astinenza da alcolici). - La terapia delle infezioni da HBV/HCV - La vaccinazione anti-HPV**	[AI] [AI] [AI] [AI]	[4,6,9,11,14,15,18,19] [3-6,8-12,16] [3-6,9,11,12] [24,25]
*I pazienti coinfecti con HPV e con nadir di T CD4+ < 200 cellule/μL e/o viremia HIV persistentemente elevata (>100.000 cp/mL), rimangono ad alto rischio di neoplasie anogenitali invasive da HPV, anche dopo il recupero viro-immunologico [16]; **raccomandata nella fascia di età 9-26 anni [24],consigliata senza limite di età, con vaccino quadrivalente in soggetti con viremia HIV soppressa e conta deiCD4 ≥ 350/μL. [25].		

Tabella 2 - Programmi di screening oncologico per la popolazione generale.

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICHE SCREENING	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Mammella	Donne 50-70 aa(E) Donne>40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	[AI]	[26,,27]
Prostata	Uomini≥50 aa	Esame rettale + PSA test	Annuale	[AI]	[26, 27]
Colon-retto	Tutti, 50-75 aa (E) ≥ 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	[AI]	[26,27]
E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane.					

Tabella 3 - Programmi di Screening oncologici adattati/specifici per la popolazione HIV-positiva.

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICA SCREENING	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cervice uterina	Donne sessualmente attive. Lo screening deve iniziare alla diagnosi di HIV.	- PAP test convenzionale - PAP test su base liquida - Coloscopia	Annuale se 2 esami consecutivi neg. Se Pap test patologico	[AI]	[4,26-28]
Ano	- MSM; - Tutti con storia di condilomi ano- genitali; - Donne con istologia genitale patologica ∞∞∞∞∞∞∞∞ MSM*	- PAP test convenzionale - PAP test su base liquida Anoscopia ad alta risoluzione	*Annuale, se 2 esami consecutivi neg Se Pap test patologico	[AIII] [AII]	[4,28,29] [29]
Fegato	- HCV coinfetti con cirrosi; - Tutti HBV con viremia rilevabile - Tutti HBV/HCV aviremici se con cirrosi	Ecografia addome +/- α-fetoproteina	Ogni 6-12 mesi	[AI] [AI]	[4,26-28,30] [30]
Polmone	- Fumatori con storia di ≥ 30 pacchi di sigarette/anno; - se ex-fumatori entro 15 anni dalla cessazione - Età > 40 aa**	TAC spirale a basso dosaggio	Annuale	[AI]	[4, 28,31,32]
Cute	- Pelle chiara; - Razza bianca non-ispánica	Esame della cute	Annuale	[AIII]	[4,28]

E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane; MSM: Men who have Sex with Men; MSM*: l'impiego diretto dell'anoscopia ad alta risoluzione è costo-efficace nei MSM; Età > 40 aa**: questo limite di età si base sull'opinione degli esperti.

Tabella 4 - Principi generali di gestione della terapia antiretrovirale nei pazienti con patologia tumorale.

Tabella 4a - Strategia Generale

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'inizio/continuazione della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato indipendentemente dai parametri viro-immunologici.	- Tumori AIDS e non-AIDS definenti - Spettanza di vita >1 mese	[AI] [AII]	4,19,20,33-37 [4,9]
La terapia antiretrovirale è raccomandata in concomitanza con la terapia antitumorale.	- Linfomi - Sarcoma di Kaposi - Tumori solidi	[AI] [AI] [AI]	[4,19,20] [4,35-37] [4,9,28,33,34,2]
La terapia antiretrovirale concomitante alla terapia antitumorale è sconsigliata in particolari sottogruppi di pazienti.	- Ridotta spettanza di vita - Ridotta riserva funzionale d'organo	AIII [BIII]	[4,9] [4,9]
Pazienti con ridotte opzioni terapeutiche per resistenza estesa ai farmaci antiretrovirali	- La terapia antiretrovirale va per quanto possibile continuata - Utilizzare farmaci recenti o innovativi in grado di superare la resistenza (es. DTG)	[AIII] [AIII]	[4,9] [4,28,38]
La semplificazione con duplice/monoterapia antiretrovirale deve essere valutata solo in studi clinici controllati	- Tutti i pazienti con tumore in fase attiva	[AI] [AIII]	[4,9,37,38] [4,37]

Tabella 4b - Strategia durante il Trattamento Concomitante

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Monitoraggio intensivo della tossicità.	- Pazienti trattati con terapia antiretrovirale in associazione ad antitumorali e/o radioterapia	[AI]	[4,9,41,42]

Le potenziali interazioni farmacologiche fra antiretrovirali e antitumorali guidano la scelta del regime cART	- Tutti i pazienti con tumore	[AII]	[4,9,41-43]
Evitare l'uso dell'AZT.	- In associazione a terapie mielotossiche	[AII]	[4,41-43]
Uso di regimi cART a base di RAL/DTG (per minori interazioni PK).	- Uso di antitumorali metabolizzati dal citocromo P-450* - Assenza di studi clinici/PK	[AII] [AIII]	[4,41-43] [4,41,42]
- Evitare antiretrovirali neurotossici (ddI, d4T) o inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI.	In associazione con alcaloidi della vinca, taxani	[AII]	[41-45]
- Evitare inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI	Uso di inibitori della Tirosin Kinasi	[AII]	[44,45]
Evitare l'uso di DTG, in assenza di studi di farmacocinetica	- In associazione con Cisplatino, Oxaliplatino	[AII]	[45,46]
Non usare la bilirubina per ridurre la dose degli antitumorali a metabolizzazione epatica**	- In associazione con ATV	[AII]	[41-43]
- Intensificare monitoraggio tossicità renale da TDF.	- In associazione con metotrexate, platino-derivati	[BII]	[41-43]
-Evitare antiretrovirali che allungano l'intervallo QT (ATV, LPVr, SQV)	- In associazione con i nuovi inibitori della Tirosin Kinasi (lapatinib, nilotinib)	[AII]	[44]

Tabella 4c-Strategia dopo il Trattamento Antineoplastico

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE E (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
-Monitoraggio immunologico e virologico intensivo nel primo anno post-terapia	Tutti i pazienti trattati con radioterapia	[AII]	[40]

Tabella 5 - Principi generali di gestione delle principali patologie tumorali.

TUMORE-STRATEGIA TERAPEUTICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
SARCOMA di KAPOSÌ (SK) - cART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0). - Nei pazienti con malattia in stadio T1, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale seguita da cART di mantenimento. - I pazienti con SK associato ad IRIS, con neoplasia rapido-proliferante o interessamento viscerale devono essere trattati precocemente con CT. - I pazienti che sviluppano SK con viremia soppressa ed alta conta dei CD4 sono spesso refrattari alla terapia antitumorale standard e devono essere inseriti in studi clinici controllati.	[AII] [AII] [AI] [AII]	[4,37] [4,35,37] [4,47] [4,48,49]
LINFOMI NON-HODGKIN - Impiego di una polichemioterapia differenziata in base all'istotipo (Diffuso a grandi cellule/Burkitt), associata a Rituximab (Anticorpo monoclonale anti-CD20) nei casi CD20-positivi, alla cART, alla profilassi delle infezioni opportunistiche e ai fattori di crescita per il midollo osseo.	[AI]	[4,19,20]
TUMORI SOLIDI - I pazienti con fattibilità di una cART efficace e senza infezioni opportunistiche devono essere trattati come i pazienti della popolazione generale e con stretto monitoraggio delle comorbidità.	[AI] [AIII]	[4,9,33,34] [9]
CT: chemioterapia; IP/r: inibitori delle proteasi boostati con RTV; IRIS: Sindrome Infiammatoria da Immunocostituzione.		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Achenbach CJ, Cole S, Kitahata M, Casper C, Willig J, Mugavero MJ, Saag M. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. AIDS 2011; 25(5): 691-700.
- Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marfin R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J STD AIDS 2016, available online
- Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, Crocetti E, Falcin F, Guzzinati S, Vercelli M, Zanetti R, Tagliabue G, Russo A, Luminari S, Stracci F, de Lisi V, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. Int J Cancer 2010; 127(6):1437-45.
- Carbone A, Vaccher E, Ghoghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, De Paoli P, Franceschi S. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11(4): 223-38.
- Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Lj J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. J Natl Cancer Inst 2015; 107(4): 1-8.
- Silverberg, M. J. et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011; 20: 2551-2559.

7. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Cohort. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(11): 1638-47.
8. Yanik E, Achenbach CJ, Gopal S, Coghill AE, Cole S, Eron JJ, Moore Rd, Mathews WC, Drozd DR, Hamdam A, Ballestas M, Engels EA. Changes in Clinical Context for Kaposi' Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People with HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol* 2016. 34(27): 3276-83.
9. Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The Evolving Scenario of Non-AIDS-Defining Cancers: Challenges and Opportunities of Care. *Oncologist*. 2014; 19(8): 860-867.
10. Rubinstein PG, Aboulafia DM and Andrew Zloza. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014, 28: 453-465.
11. de Martel C, Shiels M, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, Engels EA, Plummer M. Cancer attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS* 2015; 29: 2173-2181.
12. Yanik E, Hormuzd A, Engels A, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. *AIDS* 2016, 30: 1663-1668.
13. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, d'Arminio Monforte A, Abrams DI, Grulich A, Fontas E, Kirk O, Furrer H, De Wit S, Phillips A, Lundgren JD, Sabin CA; D:A:D Study Group. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study--time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 471.
14. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795-807.
15. Borges A, Neuhaus J, Babinker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, Mugenyi P, Domingo P, Hoffman C, Read TRH, Pujari S, Meulbroek M, Johnson M, Wilkin T, Mitsuyasu R for the INSIGHT START Study. Immediate antiretroviral therapy reduces risk of infection-related cancer during early HIV infection. *CID* 2016, available online.
16. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schöni-Affolter F, Bouchardy C, Dehler S, Levi F, Jundt G, Ess S, Pawlita M, Kovari H, Wandeler G, Calmy A, Cavassini A, Stöckle M, and Clifford G* for the Swiss HIV Cohort Study Investigators. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Epidemiol*. 2013; 178(6): 877-884.
17. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Dittmer DP, Olshan AF, Kitahata MM, Mugavero MJ, Saag M, Moore RD, Mathews WC, Hunt P, Eron JJ. Relationship of immunologic response to antiretroviral therapy with non-AIDS defining cancer incidence. *AIDS* 2014; 28(7): 979-87.
18. Lapadula G, Chatenoud L, Gori A, Castelli F, Di Gianbenedetto S, Fabbiani M, Maggiolo F, Focà E, Ladisa N, Sighinolfi L, Di Pietro M, Pan A, Torti A, Italian MASTER Cohort. Risk of severe Non-AIDS events is increased among patients unable to increase their CD4+ T-cell counts > 200/μL despite effective HAART. *PLOSone* 2015; 10(5):
19. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, Kitahata MM, Richards KL, Eron JJ. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*. 2013; 27(15): 2365-2373.
20. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro J-T, Dunleavy K, Little RF, Lee Ratner L, Garcia O, Morgades M, Scot C. RemicK SC, Noy A and Sparano JA. Treatment Factors Affecting Outcomes in HIV-associated Non-Hodgkin Lymphomas: A Pooled Analysis of 1,546 Patients" *Blood* 2013.
21. Michieli M, Mazzucato M, Tirelli U, De Paoli P. Stem cell transplantation for lymphoma patients with HIV infection. *Cell Transplant* 2011; 20(3):351-70.
22. Montoto S, Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, Shanyinde M, Cwynarski K, Marcus R, de Vos J, Young AM, Tenant-Flowers M, Orkin C, Johnson M, Chilton D, Gribben JG, Bower M. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012; 30(33): 4111-6.
23. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30(33): 4117-23.
24. Bailey HH, Chuang LT, du Pont NC, Eng C, Foxhall LE, Merril JK, Wollins DS, Blanke CD. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2016, 34(15): 1803-1812.
25. Money DM, Moses E, Blitz S, Vandriel SM, Ilyps N, Walmsley SL, Loutfy M, Trottier S, Smail F, Yudin MH, Klein M, Harris M, Cohen J, Wobeser W, Bitnun A, Lapointe N, Samson L, Brophy J, Karatzios C, Ogilvie G, Coutlee F, Rabound J, for HPV in HIV Study Group. *Vaccine* 2016, 34: 4799-4806.
26. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2016 66(2): 95-114.
27. European Commission: council recommendation on cancer screening. www.ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents.com.
28. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected patients. *Semin Oncol* 2016, 43(1):173-188.
29. Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. *AIDS*. 2014, 28(6): 861-7.
30. Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, Garuti F, Odaldi F, Trevisani F. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: how best to do it? *World J Gastroenterol* 2013; 19(47): 8808-8821.
31. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer: has it finally arrived? Implications of the National Lung Screening Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002-1008.
32. Makinson A, Le Moing V, Reynes J, Ferry T, Lavole A, Poizot-Martin I, PujolJ-L, Spano JP, Milleron B. Lung Cancer Screening with Chest Computed Tomography in People Living with HIV. A Review by the Multidisciplinary CANCERVH Working Group. *J Thoracic Oncology* 2016, available online.
33. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS*. 2013; 27(3): 459-68.
34. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2008; 26(3): 474-9.
35. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, Nelson M. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 409-14.
36. Vaccher E, di Gennaro G, Nasti G, Juzbasic S, Tirelli U. HAART is effective as anti-Kaposi's sarcoma therapy only after remission has been induced by chemotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 22: 407-8.
37. Robey RC, Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 31-40.
38. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, Poizot-Martin I, Richmond G, Soriano V, Ait-Khaled M, Fujiwara T, Huang J, Min S, Vavro C, Yeo J; VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*. 2013 Mar 1; 207(5): 740-8.
39. Powles T, Imami N, Nelson M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1-associated lymphoma. *AIDS* 2002; 16: 531-536.
40. Le Moal G, Prazuck T, Saberan-Roncato M, Julien J, Pasdelpout T, Descamps JM, Lestelle M, Arzac P, Champeaux-Orange E, Bouaraba L, Hocqueloux L. Immuno-virological and clinical impacts of treating cancer in patients living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2014; 40(1):249-256.
41. Flepisi BT, Bouic P, Sissolok G, Rosenkranz. Drug-drug interactions in HIV positive cancer patients. *Biomedicine Pharmacotherapy* 2014, 68: 665-667.
42. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV Infection in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014.
43. www.hiv-druginteractions.org
44. Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, Wanjiku T, Rusnak M, Rudek MA. Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(4): 813-9.
45. von Henting N. Clinical use of Cobicistat as pharmacoenhancer of Human Immunodeficiency Virus therapy. *HIV/AIDS Research and Palliative Care* 2016, 8: 1-16.
46. Ciarimboli G. Membrane transporter as mediator of cisplatin side effects. *Anticancer Res* 2014, 34(1): 547-550.

47. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-De La Barrera C, Reyes-Teràn C. Towards a better understanding of Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2013; 27: 1667-1669.
48. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulaflia DM. A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm³. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009;8 (5): 279-66.
49. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, Effros RB, Dock J, Dollard SG, Deeks SG, Martin JN, Maurer TA. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS*. 2013 17; 27(11): 1735-1742.

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

Diversi studi osservazionali prospettici e retrospettivi condotti in pazienti con cirrosi compensata e scompensata hanno evidenziato un incremento della sopravvivenza nei soggetti con HIV in cART [1-4]. Inoltre, la farmacocinetica degli antiretrovirali in pazienti HIV con insufficienza epatica può variare notevolmente in ragione dei livelli di albumina, della variazione non solo del metabolismo epatico dei farmaci, ma anche dell'interferenza del ritonavir con il loro metabolismo, della presenza e del flusso negli *shunts* porto-sistemici [5].

Pertanto, in questi pazienti è auspicabile un monitoraggio della posologia della terapia antiretrovirale basato sul Therapeutic Drug Monitoring (TDM) [5] [CIII]. In assenza di questa possibilità, occorre far riferimento per i dosaggi al sommario delle caratteristiche del prodotto [5] [CIII].

Tabella 1a – Indicazione al TDM nel paziente con coinfezione da virus epatite.

INDICAZIONI AL TDM NEL PAZIENTE CON COINFEZIONE DA VIRUS EPATITE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Pazienti con cirrosi epatica: <ul style="list-style-type: none"> • Scompensata Child-Turcotte-Pugh (CPT) > 6; • Compensata (CPT < 7), ma con ipertensione portale o con livelli di Albumina < 4 g/dL. 	[CIII]	[5]
Impiego di farmaci antiretrovirali con potenziali interazioni clinicamente significative in terapia con farmaci anti HCV.	[CIII]	[5]
Terapia con tenofovir in pazienti lamivudino-resistenti con indicazioni al trattamento della coinfezione da HBV e insufficienza renale.	[CIII]	[5]
Nota: le concentrazioni totali di farmaci con legame proteico (es.: inibitori delle proteasi anti-HIV) potrebbero non riflettere le concentrazioni di farmaco libero; ove possibile tecnicamente sarebbe dunque più opportuno valutare questo parametro per non incorrere in valutazioni alterate da interazioni correlate al <i>displacement</i> [6] del livello proteico dei farmaci antiretrovirali.		

Tabella 1b - Classificazione della funzione epatica secondo CHILD-TURCOTTE-PUGH.

COMPONENTE	PUNTEGGIO ASSEGNATO		
	1	2	3
Encefalopatia	Nessuna.	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascite	Nessuna.	Lieve e controllata dai diuretici.	Moderata-Grave e refrattaria alla terapia diuretica.
Albumina	>3.5 g/dL	2.8-3.6 g/dL	< 2.8 g/dL
Bilirubina Totale:			
Pazienti che non assumono Indinavir o Atazanavir	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Pazienti che assumono Indinavir o Atazanavir o con M. di Gilbert	<4 mg/dL	4-7 mg/dL	> 7 mg/dL
PT			
Prolungamento in secondi	<4	4-6	6
% del controllo	> 75%	50-75%	<50%
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Classi secondo CHILD-TURCOTTE-PUGH sulla base del punteggio totale: Classe A <7; Classe B; 7-9 Classe C > 9.			

Tabella 1c – Gradi dell'encefalopatia.

GRADO 1	Lieve confusione mentale, ansietà, irrequietezza, rallentamento della coordinazione motoria, tremolii fini.
GRADO 2	Disorientamento, sonnolenza, <i>flapping tremo</i> .
GRADO 3	Sonnolenza con risvegliabilità, marcata confusione mentale, emissione di parole incomprensibili, incontinenza, iperventilazione.
GRADO 4	Coma, flaccidità e postura decerebrata.

Nei pazienti con cellule T CD4+ > 500 cellule/μL, anche se con situazione viro-immunologica stabile e pur essendo l'eradicazione dell'infezione da HCV l'obiettivo terapeutico primario [AI], non è preferibile trattare l'infezione da HCV prima di iniziare la cART (nonostante l'indicazione all'impiego di farmaci antivirali ad azione diretta che presentino potenziali interazioni farmacologiche con la cART). Sono disponibili, oggi, combinazioni di farmaci antiretrovirali di potenziale impiego con tutti i possibili farmaci anti HCV senza interazioni clinicamente rilevanti e i dati di efficacia e tollerabilità le terapie anti HCV si riferiscono per lo più a pazienti in terapia anti HIV efficace [BII].

Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, è consigliabile iniziare una cART indipendentemente dal numero di T CD4+ e dagli altri parametri, somministrando tenofovir come parte di un regime antiretrovirale attivo; in alternativa, in presenza di particolari pattern di resistenza di HBV, tenofovir con entecavir in aggiunta ad altri due antiretrovirali [5,7] [AII].

Come iniziare la terapia anti-HIV

Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (CPT classe C con score > 9). Tuttavia, alcuni di questi pazienti necessitano di terapia antiretrovirale (ad esempio se in lista d'attesa per trapianto di fegato). Si consiglia in tali casi di mantenere la terapia in atto guidando, ove possibile, gli aggiustamenti posologici mediante TDM e attuando un'attenta sorveglianza delle possibili tossicità [CIII]. Di seguito alcune avvertenze:

Tabella 2a – Avvertenze per le combinazioni di N(t)RTI (“Backbone”)

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	<ul style="list-style-type: none"> Abacavir: escludere l'HLA-B*5701 Didanosina e Stavudina: di seconda scelta e solo dopo valutazione rischio/beneficio. 	[AI] [CII]	[6] [6]
Indicazione a terapia anti-HCV	Vedi in seguito.		
Coinfezione da HBV	XTC sempre in associazione con tenofovir (eventualmente a dose ridotta in aggiunta a cART se vi è insufficienza renale o grave ipofosforemia*) o TAF	[BI]	[6,7]
Con indicazione a terapia anti HBV	Sempre compreso il Tenofovir o TAF come parte del backbone per attività su HIV e HBV. Nei pazienti con insufficienza renale o grave ipofosforemia impiegare TAF od in alternativa se naive a lamivudina impiegare entecavir + cART.	[BI]	[6,7]
Pazienti con cirrosi	In generale, controindicati se CPT classe C con score > 9, ma da valutare caso per caso.	[CIII]	[6]

* 300 mg ogni 48 ore se e GFR 30-49 mL/min/1,73 mq SC; ogni 72-96 ore se e GFR 10-29 mL/min/1,73 mq SC; ogni settimana se e GFR < 10 mL/min/1,73 mq SC o emodialisi.

Tabella 2b – Avvertenze per il terzo farmaco

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	<ul style="list-style-type: none"> Evitare nevirapina (specie se genere F con T CD4+ > 250 cellule/μL e di genere M con T CD4+ > 400 cellule/μL), tipranavir per rischio di “flares” di epatite in soggetti con epatite cronica. Impiegare preferenzialmente INI. L'esposizione ad inibitori della proteasi è associata ad alterazioni metaboliche che possono incrementare la progressione della fibrosi o determinare danno epatico addizionale che può persistere anche dopo l'eradicazione di HCV. 	[BII]	[6,8-9]
Indicazione a terapia anti-HCV	Prima dell'inizio con DAA anti-HCV, è indicato uno switch a regime cART che minimizzi/annulli le potenziali interazioni (vedi Tabella 8).	[CIII]	
Pazienti con cirrosi	<ul style="list-style-type: none"> Evitare nevirapina e tipranavir in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C). Enfuvirtide non ha controindicazioni e non richiede correzioni di dosaggio. Se Child-Pugh > 7, impiegare con cautela EFV, LPV/r, RAL, MVC. 	[BI] [BI] [BIII]	[6] [6] [6]

Gestione dei fallimenti e strategie alternative

Tabella 3 – Avvertenze per la gestione dei fallimenti e strategie alternative

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da HBV	L'interruzione della somministrazione farmaci antiretrovirali con attività su HBV deve essere attuata solo quando strettamente necessaria e deve essere seguita da un attento follow up in tutti i pazienti portatori di HBsAg o di anticorpi anti-HBc per il rischio di riattivazioni anche fatali, specie nella malattia epatica avanzata.	[AII]	[5-6,10]
Indicazione a terapia anti-HBV	Qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile: <ul style="list-style-type: none"> - Se naive a Lamivudina impiegare entecavir + cART; - Se experienced a lamivudina, valutare l'impiego del TAF come parte del regime cART o in alternativa il TDF a dose ridotta* in aggiunta a cART [AIII]. 	[AII] [AII]	[5-7,10] [5-7,10]

	<ul style="list-style-type: none"> • Evitare l'impiego di entecavir come unico farmaco anti-HBV in soggetti già esposti a XTC per l'elevato rischio di resistenza. • Evitare l'impiego di lamivudina, emtricitabina o telbivudina come unico farmaco anti HBV. 		
* 300 mg ogni 48 ore se e GFR 30-49 mL/min/1,73 mq SC; ogni 72-96 ore se e GFR 10-29 mL/min/1,73 mq SC; ogni settimana se e GFR < 10 mL/min/1,73 mq SC o emodialisi.			

Epatotossicità

In presenza di un aumento dei valori di aminotrasferasi durante la cART occorre:

- ✓ Escludere un'epatite acuta virale o da farmaci;
- ✓ Determinare il sierostato per HBsAg e HBV-DNA: in presenza di HBV-DNA positivo occorre considerare nella diagnosi differenziale una riattivazione di epatite B e comunque proseguire una terapia anti-HBV, anche se è necessario sospendere gli antiretrovirali [CIII] [11];
- ✓ Sospendere il trattamento in presenza di: 1) acidosi lattica, 2) reazione di ipersensibilità, 3) elevazione degli enzimi epatici > 10 volte il limite di normalità e almeno 5 volte il valore osservato prima dell'inizio della terapia, 4) ittero o segni di scompenso epatico [CI] [[11];
- ✓ In tutti gli altri casi è consigliabile proseguire la terapia antiretrovirale con un intenso *follow up* per la determinazione almeno mensile dei parametri di funzione epatica e una ricerca volta ad identificare le cause dell'ipertransaminasemia che eventualmente comprenda anche la biopsia epatica [CII] [[11].

Complicanze renali

- ✓ Possono essere presenti patologie renali correlate (nefropatia da IgA, nefropatie secondarie a crioglobulinemia) che vanno ricercate e poste in diagnosi differenziale con nefropatie di altra origine o secondarie all'impiego di farmaci antiretrovirali [AI] [12].
- ✓ Nei pazienti con cirrosi ed ascite nella diagnostica differenziale dell'insufficienza renale occorre considerare la sindrome epato-renale [AI] [13].

Alterazioni del tessuto osseo

- ✓ Nei pazienti con epatopatia, soprattutto se avanzata, vi è un disturbo del metabolismo dell'osso che va tenuto presente per valutare indicazioni ed effetti collaterali della terapia anti-HIV [CIII] [14].
- ✓ Le alterazioni ossee sono più frequenti nei pazienti con coinfezione da HCV, non necessariamente correlate alla gravità della malattia epatica [CIII] [14].

In tutti i pazienti con infezione cronica da virus epatitici deve essere valutata l'opportunità di un trattamento basato su farmaci antivirali ad azione diretta con o senza interferone peghilato e ribavirina nel caso dell'epatite da HCV, secondo quanto indicato dalle correnti Linee Guida [5]. A parità di efficacia vanno preferite le terapie IFN-free [5]. Di seguito alcune specifiche.

Tabella 4 - Indicazioni al trattamento della coinfezione da HCV.

La coinfezione da HCV va eradicata in tutti i pazienti con infezione da HIV in ragione:	
<ul style="list-style-type: none"> • Dell'elevata mortalità per epatocarcinoma e cirrosi scompensata correlate alla rapida progressione della malattia epatica [15]. • Dell'aumentato rischio di Linfoma di Hodgkin [16]. • Dell'impatto negativo della coinfezione da HCV su: <ul style="list-style-type: none"> a) Funzione renale [17] ed in genere sulla mortalità non correlata a malattia epatica od ad HIV [18]; b) Sul recupero delle cellule T CD4+ in corso di cART [19]. • Del possibile impatto negativo della coinfezione da HCV su: <ul style="list-style-type: none"> a) Progressione della malattia da HIV anche in corso di cART [20]; b) Osteoporosi [21]; c) Malattia cardiovascolare [22]; d) Insorgenza di diabete [23]. 	
L'eradicazione di HCV si associa a un decremento dell'incidenza dello scompenso epatico e della mortalità principalmente in pazienti con malattia epatica avanzata [24], ma anche in pazienti con fibrosi moderata [25,26].	
LIVELLO DI PRIORITÀ PER IL TRATTAMENTO	CONDIZIONE CLINICA
Massima [AI]	Pazienti con epatopatia scompensata o epatocarcinoma e candidati a trapianto di fegato.
	Pazienti trapiantati di fegato o che hanno ricevuto altri trapianti di organo solido.
	Pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata (> F2 METAVIR o S3 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness > 7.1 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 >1.45)§.
	Pazienti con crioglobulinemia e vasculite sintomatica.
	Pazienti con sindrome nefrosica o glomerulonefrite membranoproliferativa non HIV correlata.

Molto Elevata [AII]	Tutti gli altri pazienti con coinfezione da HIV [25,26].
§ Nei pazienti con cirrosi scompensata o con epatocarcinoma non esistono evidenze di un prolungamento della sopravvivenza in seguito all'eradicazione di HCV. La scelta di trattare il paziente va valutata caso per caso e la terapia va gestita da specialisti esperti nella gestione dello scompenso epatico.	

Tabelle 5 - Indicazioni per la terapia anti HCV in persone con coinfezione da HIV [6].

OPZIONI DI TERAPIA ANTI HCV				
Genotipo HCV	Regime terapeutico	Durata del trattamento ed uso di Ribavirina		
		Naïve	Experienced	Cirrosi scompensata
1a e 4	SOF + SMP + RBV (solo G4)	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV o 24 settimane senza RBV	Non Raccomandato
	SOF/LDV + RBV	8 (F0-F2 HCVRNA < 6 M IU/mL) - 12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV ⁽ⁱ⁾ o 24 settimane senza ribavirina	
	SOF + DCV + RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV ⁽ⁱ⁾ o 24 settimane senza RBV	
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 (non cirrotici) – 24 (cirrotici) settimane con RBV in G1a		Non Raccomandato
	OBV/PTV/r + RBV	12 settimane in GT 4		Non Raccomandato
	GRZ + ELB + RBV	12 settimane senza RBV 16 settimane con RBV se HCVRNA > 800.000 in HCV G1a con NS5A RASs	12 settimane senza RBV se HCVRNA < 800.000 IU/mL - 16 con RBV se HCVRNA > 800.000 IU/mL in HCV G4 ed in HCV G1a se anche presenti RASs	Non Raccomandato
	SOF + VEL + RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
1b	SOF /LDV + RBV	8 (F0-F2 HCVRNA < 6 MIU/ml) 12 settimane no RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV
	SOF/DAC + RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
	SOF/VEL + RBV			
	OBV/PTV/r + DSV	12 settimane senza RBV		Non Raccomandato
	GRZ + ELB			
2	SOF + DCV + RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
	SOF + VEL + RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
3	SOF + VEL + RBV	12 sett senza RBV; con RBV in cirrotici	12 settimane con RBV ⁽ⁱ⁾	12 settimane con RBV
	SOF + DCV + RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 settimane; 24 settimane con RBV in cirrotici	24 settimane con RBV	
5 e 6	SOF/LDV+ RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV	12 sett con RBV
	SOF+ DAC + RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV	12 sett con RBV
	SOF + VEL + RBV	12 settimane senza RBV		12 sett con RBV

RBV = ribavirina, SOF=sofosbuvir, SMP = simeprevir, DCV = daclatasvir, LDV = ledipasvir, OBV = ombitasvir, PTV/r = paritaprevir/RTV, DSV = dasabuvir, GRZ = grazoprevir, ELB = elbasvir VEL= velpatasvir

(i) Senza RBV in assenza di Resistance Associated Substitutions della regione che codifica per NS5A (ii) Senza RBV con durata di 12 settimane in assenza di Resistance Associated Substitutions della regione che codifica per NS5A
Per approfondimenti, si veda anche la versione on-line delle *EACS Guidelines ver 9.01 October 2016*.

Tabella 6 Indicazioni per il ritrattamento di pazienti senza risposta virologica sostenuta a combinazioni terapeutiche comprendenti farmaci ad azione diretta [6].

- Valutare in ogni paziente la presenza ed eventualmente la comparsa di mutazioni associate a resistenza mediante sequenziamento virale su uno o più campioni ottenuti dopo la fine del trattamento ed eventualmente, ove disponibili, anche su campioni raccolti prima e durante il trattamento [CIII].
- Nei fallimenti di terapie contenenti inibitori della proteasi (telaprevir, boceprevir, simeprevir) con o senza sofosbuvir oppure comprendenti il sofosbuvir come unico farmaco ad azione antivirale diretta
 - Trattare con sofosbuvir + Inibitore di NS5A (ledipasvir nei genotipi 1 e 4 o daclatasvir per tutti i genotipi) + ribavirina per 24 settimane se cirrotico o 12 settimane se non cirrotico, valutandone l'utilità anche sulla base della presenza di varianti virali associate a ridotta efficacia di inibitori di NS5a [CIII];
 - Quando sarà disponibile, considerare anche l'impiego della combinazione di grazoprevir ed elbasvir senza ribavirina per 12-16 settimane [CIII].
- Nei fallimenti di terapie e nei fallimenti di terapie contenenti inibitori di NS5A (ledipasvir e/o daclatasvir e/o ombitasvir) in combinazione con sofosbuvir:
 - Valutare il caso con un laboratorio ed un centro clinico esperto verificando:
 - Quanto sia stringente in termini prognostici l'indicazione al ritrattamento piuttosto che una strategia di attesa

<ul style="list-style-type: none"> o vigile [CIII]; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le caratteristiche cliniche e virologiche del caso [CIII]; ▪ La storia di esposizione ad inibitori della proteasi anti HCV (paritaprevir/ritonavir e/o simeprevir e/o boceprevir e/o telaprevir) [CIII]. o Trattare con: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sofosbuvir, ribavirina e Interferone PEG nei casi in cui vi sia un rapporto costo/beneficio favorevole nelle infezioni da genotipo 3 o 2 [CIII]. ▪ sofosbuvir, ribavirina ed inibitori della proteasi con o senza inibitori non nucleosidici della polimerasi in casi estremamente selezionati con infezione da genotipo 1 o 4, [CIII]. o Durante il trattamento controllare con maggiore frequenza l'andamento della risposta virologica mediante misurazione dell'HCV-RNA quantitativo [CIII].
--

Tabella 7- Indicazioni all'impiego di farmaci antiretrovirali in soggetti nei quali si programma terapia con farmaci anti HCV ad azione diretta. Tali suggerimenti si riferiscono ai dati disponibili circa il profilo d'interazioni farmacologiche [27]. Per aggiornamenti rispetto a questa materia in continua evoluzione, fare riferimento a <http://www.hep-druginteractions.org>.

TIPOLOGIA DI FARMACO ANTIRETRO VIRALE	FARMACO	IMPIEGO CON SOFOSBUVIR	IMPIEGO CON SIMEPREVIR	IMPIEGO CON DACLATASVIR	IMPIEGO CON LEDIPASVIR E VELPATASVIR	IMPIEGO CON DASABUVIR, OMBITASVIR PARITRAPEVIR/r	IMPIEGO CON GRAZOPREVIR ED ELBASVIR
NRTI	Zidovudina, Stavudina, Didanosina	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§
	Abacavir, Lamivudina, Emtricitabina TAF	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati
	Tenofovir	Può essere impiegato	Può essere impiegato Incremento esposizione del 18-24%	Può essere impiegato	Incremento dell'esposizione 1.9 - 2.6 volte. Con monitoraggio tossicità Tenofovir se associato a Efavirenz o Rilpivirina considerare alternative se associato a IP con ritonavir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
IP	Lopinavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Può essere impiegato senza cambiamenti di dose	Non vi sono dati	Sconsigliato	Sconsigliato
	Darunavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato in pazienti selezionati**: riduzione C _{through} Darunavir >40%	Sconsigliato
	Darunavir/cobicistat	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Può essere impiegato. Da valutare se ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Atazanavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Può essere impiegato. Ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die se impiegato con ritonavir	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Atazanavir/cobicistat	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Può essere impiegato. Ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Fosamprenavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato*	Non vi sono dati non raccomandato Considerare in casi selezionati riducendo la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato

	Tipranavir/r	Sconsigliato	Sconsigliato*	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
NNRTI	Efavirenz	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato aumentando la dose di Daclatasvir a 90 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Nevirapina	Può essere impiegato	Sconsigliato	Non vi sono dati sconsigliato	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato
	Rilpivirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Non interazioni. Può essere impiegato a dose standard di 60 mg [28]	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato
	Etravirina	Può essere impiegato	Non vi sono dati, interazioni possibili	Non vi sono dati di farmacocinetica non raccomandato ma esperienza con 90 mg in 12 pz in Francia	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato
	Maraviroc	Può essere impiegato	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Non vi sono dati interazioni improbabili	Non vi sono dati può aumentare esposizione a Maraviroc		Può essere impiegato
INI	Raltegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Non Interazioni	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Dolutegravir	Può essere impiegato	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Non Interazioni	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Elvitegravir/Cobicistat/ Tenofovir/Emtricitabina	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato. Da valutare se ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato

Aderenza e continuità di cura

L'aderenza non solo alle terapie farmacologiche, ma anche all'intero percorso di cura del paziente con HCV (da intendersi dalla diagnosi fino al follow-up post-trattamento – si veda sezione 'Continuità di cura'), è un fattore cruciale per il benessere complessivo della persona [AIII] e va quindi favorita. Quando, infatti, viene a mancare, alcune conseguenze, oltre a quelle scontate, possono essere 1) insorgenza di farmaco-resistenza e, quindi, una potenziale inefficacia dei farmaci; 2) aumento delle risorse da utilizzarsi, necessarie per la ri-presa in carico 'complessiva' del paziente; 3) mancata riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione non controllata.

I primi dati che stanno emergendo su aderenza e nuovi farmaci anti-HCV, confermano che, a fronte di un periodo di trattamento di 12 settimane, l'aderenza rilevata negli studi clinici versus quella della vita reale è molto elevata. I pazienti con malattia meno avanzata (ossia quelli naïve o che quelli con sintomatologia lieve e/o malattia epatica non avanzata) tendono ad essere meno aderenti. Il numero di compresse/die sembra essere ininfluenza, così come la coinfezione con HIV sembra essere un fattore favorente l'aderenza. Si è notato che, quando erano attivi programmi a supporto del paziente (counselling, assistenza, chiamate proattive), l'aderenza rilevata era maggiore, così come l'esito clinico positivo era favorito [29-32].

Pare utile pensare a interventi mirati per le cosiddette popolazioni fragili: in particolare (ma non esaustivamente) si segnalano le seguenti situazioni: patologie di abuso/dipendenza, malattie psichiatriche, detenzione (attuale e/o pregressa), persone senza fissa dimora e/o emarginate, persone con stigma e/o altre fragilità (es.: MSM, transgender, anziani, immigrati, ecc.).

Follow up del paziente con eradicazione di HCV

Nei pazienti con stiffness basale > 10.5 KPa o con fibrosi >F2, proseguire con controllo ecografia ed alfafetoproteina ogni 6 mesi e controllare con la stessa cadenza INR, proteine totali, elettroforesi delle proteine, bilirubina, emocromo con formula ed enzimi epatici; in presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (piastrine < 150.000/mmc e/o stiffness > 21 KPa) eseguire controllo endoscopico ogni 3 anni per valutare se presenti varici esofagee.

In tutti i soggetti con eradicazione indipendentemente dallo stadio basale della malattia epatica:

- ✓ Valutare la comparsa ex-novo di manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV, in particolare crioglobulinemia e malattie linfoproliferative B cellulari;
- ✓ Valutare se presenti segni ulteriori di danno epatico, diagnosticare e trattarne le cause;
- ✓ Mantenere il peso corporeo nei limiti di un BMI < 25 e correggere alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico;
- ✓ Evitare l'uso di alcol in quantità superiore ai 40 g al giorno nelle persone di genere maschile e 30 g al giorno nelle persone di genere femminile;
- ✓ Mantenere un buon controllo della malattia da HIV;
- ✓ Controllare lo stato immunitario per HAV ed HBV e vaccinare i soggetti non immuni.
- ✓ Eseguire un attento *counselling* sui fattori di rischio per re-infezione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Tore-Cisneros J, García-García JA, Arizcoreta A, Ruiz-Moales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
2. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, Filice G. Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:297-303.
3. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González JA, Ruiz-Moales J, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Macías J, López-Cotés LF, Camacho A, Merchante N, Del Valle J; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 15;49(8):1274-82.
4. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, Vispo E, Medrano J, Martín-Carbonero L, Labarga P, Barreiro P, Soiano V. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *AIDS*. 2010 ;24(5):745-53.
5. Carosi G, Puoti M, Antonucci G, De Luca A, Maserati R, Toti C, Bonfanti P, Bonoa S, Bruno R, Gaeta GB, Antinori A, Monforte A, Oani A, Sagnelli E, Cargnel A, Cauda R, Mazzotta F, Pastore G, Suter F, Vullo V; Italian ART; HCV-HIV Coinfection Working Group. Antiretroviral therapy in chronic liver disease: focus on HIV/HCV coinfection—statements of the First Italian Consensus Workshop. *AIDS Rev*. 2005 ;7(3):161-7.
6. EACS Guidelines ver 8.01 October 2015
7. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *J Hepatol*. 2015 Jul 3. pii: S0168-8278
8. Martínez E, González-Cordon A, Ferrer E, Domingo P, Negro E, Gutiérrez F, Portilla J, Curran A, Podzamczak D, Ribera E, Murillas J, Bernardino JI, Santos I, Carton JA, Peraire J, Pich J, Deulofeu R, Perez I, Gatell JM; ATADAR Study Group. Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):811-20.
9. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Boyko EJ. Associations between lipodystrophy or antiretroviral medications and cirrhosis in patients with HIV infection or HIV/HCV coinfection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(5):577-84.
10. Nüesch R, Ananwoanich J, Srasuebkul P, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, Mahanontharit A, Jupimai T, Ruxrungtham K, Hirschel B. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS*. 2008;22(1):152-4.
11. Soiano V, Puoti M, García-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008; 22:1-13.
12. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74: 353-60.
13. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006 ;55 Suppl 6:vi1-12.
14. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-8.
15. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, et al. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with HIV infection. *Hepatology* 2013; 58: 249-257.
16. Wang Q, De Luca A, Smith C, et al.; Hepatitis Coinfection and Non Hodgkin Lymphoma project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 18.
17. Peters L, Grint D, Lundgren JD, et al.. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS*. 2012; 26:1917-26.
18. Grint D, Peters L, Rakmanova A et al. 3. Liver-related death among HIV/HCV coinfecting individuals, implications for the era of directly acting antivirals. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston, MA, USA.
19. Potter M, Oduyungbo A, Yang et al. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24:1857-65.
20. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*. 2002 ;162: 2125-32.
21. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 2012;56(5):1688-98.
22. Butt A, Chew KW, Currier J et al. Hepatitis C (HCV) Viremia and the Risk of Acute Myocardial Infarction at Various Lipid Levels. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston, MA, USA.
23. Howard AA, Hoover DR, Anastos K. The effects of opiate use and hepatitis C virus infection on risk of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54:152-9.
24. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012;55:728-36.
25. Berenguer J, Zamoja FX, Carrero A, et al. Effects of Sustained Viral Response in Patients With HIV and Chronic Hepatitis C and Nonadvanced Liver Fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(3):280-7.
26. Macías J, Mancebo M, Márquez M, Merino D, Téllez F, Rivero A, von Wichmann MA, López-Cortés LF, Merchante N, Santos J, Raffo M, Pérez-Pérez M, Camacho A, Iribarren JA, Pineda JA. Low risk of liver decompensation among human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients with mild fibrosis in the short term. *Hepatology*. 2015;61(5):1503-11.
27. <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx> (last visit October 6th 2016).
28. Barco A, Marinero L. et al. Daclatasvir (DCV) pharmacokinetics in HCV/HIV co-infected patients co-administered with rilpivirine and other antiretroviral drugs. *HIV Drug Therapy* 2016, Glasgow, UK; Abstract P291.
29. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4151.
30. Rich ZC, Chu C, Mao J, Zhou K, Cai W, Ma Q, Volberding P, Tucker JD. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. *BMC Public Health*. 2016;16:994.

31. Walker DR, Juday TR, Manthena SR, Jing Y, Sood V. The impact of ribavirin on real-world adherence rates in hepatitis C patients treated with sofosbuvir plus simeprevir. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 ;7:637-42.
32. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Chung RT, Sherman KE; ERCHIVES study. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. *Liver Int.* 2016;36(9):1275-83.

TUBERCOLOSI

La tubercolosi (TB) rappresenta la patologia trasmissibile più frequente in pazienti con infezione da HIV[1]. Il trattamento antiretrovirale riduce, ma non annulla, l'aumentato rischio di sviluppare TB. La *riduzione dell'incidenza* di TB in soggetti con infezione da HIV si basa sul precoce inizio della cART nei soggetti con infezione da HIV, sulla riduzione del rischio dell'infezione in ambito nosocomiale e sulla diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare latente (ITL). E' importante segnalare la significativa riduzione di eventi clinici maggiori (rappresentati principalmente dalla TB) ottenuta in un trial randomizzato e controllato condotto in Africa, mediante l'inizio precoce della cART combinato con il trattamento della ITL [2].

Tabella 1 - Riduzione del rischio di acquisire l'infezione in ambito nosocomiale adottando procedure di controllo dell'infezione per via respiratoria.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ciascun presidio sanitario che offra servizi per persone con infezione da HIV deve essere dotato di un piano per la prevenzione della trasmissione nosocomiale di TB che comprendano procedure epidemiologiche e misure ambientali e di protezione individuale.	[A]	[3]

Tabella 2 - Diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare latente in persone con infezione da HIV.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a test per ITL al momento della prima diagnosi.	[A]	[4]
• La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del test tubercolinico cutaneo (TST) (indurimento ≥ 5 mm 72 ore dopo inoculazione intradermica di 5 UI di PPD) oppure di un test di produzione di interferone (test IGRA: Quanti-FERON-TB Gold In-Tube® oppure T-SPOT.TB™). In caso di test negativo in pazienti con CD4<200/mmc il test dovrà essere ripetuto in caso di immunoricosituzione indotta da HAART quando la conta CD4 sia >200/mmc.	[BIII]	[4]
• Persone con infezione da HIV che siano state esposte a casi affetti da TB polmonare contagiosa devono iniziare un ciclo di trattamento per ITL indipendentemente dal risultato dei test diagnostici per ITL.	[AII]	[4]
• Persone con infezione da HIV e positività ad un test per ITL che non abbiano precedentemente completato un ciclo di trattamento per tubercolosi o per ITL devono essere sottoposte a radiografia del torace ed esame clinico per escludere una malattia tubercolare attiva e, se esclusa malattia tubercolare attiva, iniziare un ciclo di trattamento per ITL. La terapia dovrebbe essere prescritta anche a pazienti che non abbiano ricevuto un adeguato trattamento e presentino reliquati fibro-calcifici significativi per pregressa malattia tubercolare alla radiografia del torace.	[A]	[4]
• Il trattamento per ITL consiste in uno dei seguenti regimi: 1) isoniazide 300 mg/die per 6 mesi; 2) isoniazide 300 mg/die per 9 mesi; 3) rifampicina 600 mg + isoniazide 300 mg/die per 3 mesi; 4) rifampicina 600 mg /die per 4 mesi. Anche il regime rifapentina (900 mg) + isoniazide (900 mg) 1 volta/settimana per 12 settimane ha dimostrata efficacia e tollerabilità per il trattamento di ITL; tuttavia la rifapentina non è attualmente commercializzata in Italia. Tutti i regimi includenti isoniazide devono essere associati a piridossina per ridurre il rischio di neuropatia periferica. I regimi includenti rifampicina o rifapentina sono complicati dal rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale.	[A]	[4]

Xpert MTB/RIF, qualora disponibile, dovrebbe essere utilizzato come primo test diagnostico in PLHIV con sospetto di TB, sia su campioni respiratori che non respiratori, per la elevata affidabilità nell'offrire una diagnosi rapida di TB e di MDR-TB [7]. Sebbene il test urinario per l'identificazione dell'antigene lipoarabinomannanico micobatterico (LAM) sia raccomandato da OMS per PLHIV in condizioni cliniche critiche [8], non vi è evidenza sufficiente sul valore aggiunto del suo impiego in un contesto come quello italiano. La *riduzione della mortalità* associata alla co-infezione TB/HIV si basa sulla diagnosi precoce e il trattamento efficace della TB con un regime appropriato per la sensibilità del ceppo di *M.tuberculosis* e sull'inizio tempestivo della cART. I regimi di trattamento per TB e per MDR-TB non differiscono in soggetti con e senza infezione da HIV [5, 6].

Tabella 3 - Diagnosi precoce di TB e di tubercolosi multi-resistente e trattamento appropriato con regimi standard.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Laddove disponibile, il test rapido di biologia molecolare Xpert MTB/RIF dovrebbe essere utilizzato come test diagnostico iniziale in tutte le persone con HIV con sospetta TB polmonare o extrapolmonare. 	[AI]	[7]
<ul style="list-style-type: none"> In tutti i casi di TB con diagnosi microbiologica deve essere eseguito il test per sensibilità ai farmaci antitubercolari. 	[AI]	[6]
<ul style="list-style-type: none"> Il trattamento della tubercolosi si basa sul regime antitubercolare standard secondo i medesimi criteri che si applicano ad individui non HIV-infetti: è raccomandata una fase intensiva con 4 farmaci (rifamicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo) per 2 mesi, seguiti da una fase di continuazione con 2 farmaci (rifamicina e isoniazide) per 4 mesi. 	[AI]	[5]
<ul style="list-style-type: none"> Il trattamento della MDR-TB con farmaci anti TB di seconda linea dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni formulate per i pazienti senza infezione da HIV. 	[AI]	[6]

Vi è evidenza consolidata che la cART riduca significativamente l'incidenza e la mortalità nei pazienti con TB attiva [9-11]. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare (TAT) non è priva di difficoltà gestionali quali l'incremento del rischio di sindrome da immunoricostruzione sistemica (IRIS), di reazioni avverse ed effetti collaterali, la potenziale ridotta aderenza considerando il numero di compresse da assumere quotidianamente che la terapia concomitante richiede e l'interazione farmacologica tra antitubercolari, in particolare le rifamicine, e antiretrovirali.

Tabella 4 - Strategie di impiego della terapia antiretrovirale in pazienti con nuova diagnosi di TB.

	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Quando iniziare	<ul style="list-style-type: none"> In pazienti con T CD4+ < 50 cellule/μL è fortemente raccomandato l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della TAT; In pazienti con linfociti T CD4+ > 50 cellule/μL è fortemente raccomandabile l'inizio della terapia antiretrovirale tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della TAT; In pazienti con tubercolosi del SNC la cART dovrebbe essere iniziata a 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta dei T CD4+ iniziale. 	[AI]	[12]
		[AI]	[12]
		[AII]	[13]

In soggetti in terapia antitubercolare naïve per la cART, la scelta del regime cART si basa sull'adattamento dei regimi di prima scelta alle considerazioni di interazioni farmacologiche con la rifampicina. Sono quindi raccomandati:

- Efavirenz con qualunque backbone ad eccezione di TAF – Non è necessario alcun aggiustamento posologico [AI] [16]. Nonostante EFV non sia raccomandato nell'ambito di un regime di prima linea nel paziente naïve, è il farmaco che ha mostrato i dati più robusti in termini di efficacia e sicurezza in trial clinici randomizzati in pazienti con HIV e tubercolosi. Non vi sono al momento evidenze che permettano, in pazienti in trattamento con rifampicina, di ridurre la dose di EFV da 600 a 400 mg/die.
- Raltegravir con qualunque backbone ad eccezione di TAF [AI]. L'incremento di dosaggio di raltegravir a 800 mg BID può essere considerato, in considerazione del fatto che a parità di efficacia, è stato osservato un lieve aumento di selezione di mutazioni associate a resistenza con dosaggio di 400 BID [14].
- Dolutegravir con qualunque backbone ad eccezione di TAF – La dose di dolutegravir deve essere incrementata a 50 mg BID per la durata del trattamento antitubercolare (dati clinici non disponibili) [BIII] [15].

In soggetti in cART, in cui si sviluppi la tubercolosi, si raccomanda la prosecuzione della cART dopo eventuale adattamento sulla base delle interazioni farmacologiche attese [AI]. Di seguito una sintesi delle interazioni significative.

Tabella 5 - Strategie di impiego della terapia antiretrovirale in pazienti con nuova diagnosi di TB.

	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NRTI	<ul style="list-style-type: none"> In generale, le interazioni con rifamicine non hanno significato clinico. L'uso di TAF è sconsigliato in associazione alle rifamicine per l'effetto di induzione di queste ultime sulla glicoproteina con conseguente potenziale riduzione di livelli plasmatici di TAF. 	[BIII]	[16]
		[AII]	[17]
NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz in associazione ad un backbone di NRTI è una prima scelta in associazione alla terapia antitubercolare standard (*). L'uso di nevirapina (#) in associazione a rifampicina può essere considerato nei pazienti che non tollerano EFV e senza altre valide opzioni terapeutiche. L'uso di rilpivirina in associazione con rifampicina o rifabutina è 	[AI]	[16]
		[CII]	[18]
		[AII]	[19]

	<p>sconsigliato per la riduzione dei livelli plasmatici di rilpivirina.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'uso di etravirina in associazione a rifampicina deve essere evitato. Etravirina può essere somministrata con rifabutina alla dose di 300 mg QD se il regime non comprende anche darunavir/r, lopinavir/r, saquinavir/r (per la potenziale marcata riduzione dei livelli plasmatici di rifabutina). 	[BII]	[20]
INI	<ul style="list-style-type: none"> L'utilizzo di raltegravir, alla dose di 400 mg BID, in associazione a rifampicina può essere considerato una alternativa ad EFV. 	[AII]	[14]
	<ul style="list-style-type: none"> L'utilizzo di dolutegravir con aggiustamento di dose (50 mg BID) è una prima scelta in associazione a terapia antitubercolare standard. 	[AIII]	[15]
	<ul style="list-style-type: none"> Raltegravir e Dolutegravir possono essere utilizzati con rifabutina senza aggiustamento di dose***. 	[AIII]	[15]
	<ul style="list-style-type: none"> L'utilizzo di elvitegravir/cobicistat sia con rifampicina che con rifabutina deve essere evitato. 	[AIII]	[21]
IP/r (§)	<ul style="list-style-type: none"> Nessun IP/r dovrebbe essere utilizzato in associazione a rifampicina 	[BI] [BII]	[22]
	<ul style="list-style-type: none"> L'utilizzo di IP/r è possibile se associato a rifabutina, a dose ridotta a 150 mg una volta al giorno. Si raccomanda l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con tutti gli IP. 		[23]
I-Fusione	L'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche.	[AI]	[24]
Anti-CCR5 (**)	<ul style="list-style-type: none"> L'associazione di rifampicina e maraviroc è controindicata. 	[AII]	[25]
	<ul style="list-style-type: none"> Rifabutina può essere utilizzata in pazienti che assumono maraviroc, e la dose di MVC (150 mg BID o 300 mg BID) è definita sulla base della co-somministrazione di altri farmaci che non inducano, o inducano, rispettivamente, il sistema CYP3A. 	[BIII]	[25]
<p># = L'impiego di nevirapina in associazione a rifabutina è possibile, ma questa combinazione non presenta vantaggi e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica rispetto ad altre opzioni terapeutiche.</p> <p>§ = L'impiego di IP potenziati con ritonavir, in associazione a rifampicina è controindicato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP. L'associazione di IP e rifabutina trova indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI.</p> <p>** = Rifampicina diminuisce di oltre l'80% i livelli plasmatici di maraviroc. Nonostante il dosaggio di maraviroc possa essere aumentato a 600 mg BID, non ci sono però evidenze cliniche che supportino l'uso di questa combinazione. Al momento non ci sono invece dati in letteratura riguardo l'utilizzo combinato e l'interazione farmacologica tra maraviroc e rifabutina.</p> <p>*** Dati clinici a supporto di tali associazioni sono molto scarsi.</p>			

L'uso della cART in pazienti in trattamento con farmaci anti TB di seconda linea dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni formulate per i pazienti in trattamento con farmaci anti-TB di prima linea per quanto riguarda i tempi di inizio [AI] e gli schemi da utilizzare [BII] [32]. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative per l'impiego dei farmaci antitubercolari di seconda linea [22] ad eccezione dei due nuovi farmaci anti tubercolari, bedaquilina e delamanid, che dovrebbero essere usati con cautela in soggetti con infezione da HIV, ed in assenza di altre opzioni terapeutiche [CII] [26, 27]. Pur essendo i dati ancora limitati, alcune raccomandazioni relative al loro impiego in associazione agli antiretrovirali sono le seguenti: (i) non sono attese interazioni significative di entrambi i farmaci con INI; (ii) modelli farmacocinetici in soggetti sani predicono un incremento delle concentrazioni di efavirenz del 50% quando somministrato con bedaquilina, e la somministrazione di questa combinazione non è raccomandata [28]; non sono invece emerse interazioni con nevirapina in studi su pazienti con MDR-TB [29, 30]; (iii) Bedaquilina raddoppia la AUC di LPV/r in pazienti con MDR-TB e dovrebbe essere usata con cautela [29, 30], (iv) sono dati sulle interazioni farmacologiche di delamanid e farmaci antiretrovirali in pazienti con infezione da HIV e MDR-TB, ma non sono attese interazioni clinicamente significative [31].

Diagnosi di infezione da HIV in soggetti con nuova diagnosi di TB - Il test per HIV dovrebbe essere offerto al momento della diagnosi di tubercolosi a tutti i soggetti il cui sierostato non è noto [AI] [32]. E' raccomandata l'istituzione, a livello nazionale, di un sistema di sorveglianza per la prevalenza dell'infezione da HIV in casi di TB al momento della diagnosi [AI]. Per la rilevazione del dato si raccomanda di predisporre la scheda di notifica di caso di tubercolosi in modo che consenta la registrazione dell'offerta del test HIV e dell'esito dell'esame [AI].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, Waldrop G, Kranzer K, Doherty M, Getahun H. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20714.
- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
- Ministero della Salute. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi in Italia. 2010. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1661_allegato.pdf.
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):853-67.
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO, Geneva, 2016.

7. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16
8. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. WHO/HTM/TB/2015.25.
9. HIV-CAUSAL Collaboration. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. Clin Infect Dis. 2012 May;54(9):1364-72. Epub 2012 Mar 28. PubMed PMID: 22460971.
10. Girardi E, Palmieri F, Angeletti C, Vanacore P, Matteelli A, Gori A, Carbonara S, Ippolito G. Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;2012:931325.
11. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS. 2000;14:1219-28.
12. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – 2016 – Recommendations for a public health approach. Second edition. WHO 2016.
13. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in immunodeficiency virus (HIV)- associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2011n;52(11):1374-83.
14. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2014; 14(6):459-67.
15. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. JAIDS 2013; 62:21-27.
16. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. (2014). Treatment Optimization in Patients Co-Infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis Infections: Focus on Drug-Drug Interactions with Rifamycins. Clin Pharmacokinet. 53(6):489-50.
17. eMC database: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31764>. Accessed 2 October 2016.
18. Bonnet M, Bhatt M, baudin E, et al. nevirapine versus efavirenz for patients coinfecting with HIV and tuberculosis: a randomized no-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013; 13:303-312.
19. Crauwels H, van Heeswijk RP, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, Hoetelmans R. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. AIDS Rev. 2013;15(2):87-101.
20. Intelence Summary of product Characteristics, Janssen_Cilag Ltd, March 2012
21. Stribild Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences International Ltd, May 2013
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 2 October 2016.
23. Lan NT, Thu NTN, Barrail-Tran A, et. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. PLoS One. 2014;9(1):e84866.
24. Jenkins S et al, 5th international workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, Roma, April 2004
25. Arentz M Pavlinac P, Kimerling ME, et al. Use of antiretroviral therapy in tuberculosis patients on second line anti TB regimens: a systematic review. Plos One 2012;7:e47370.
26. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. WHO 2013. WHO/HTM/TB/2013.6.
27. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO 2014. WHO/HTM/TB/2014.23.
28. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(6):2780-7.
29. Pandie M, Wiesner L, McIlerron H, Hughes J, Siwendu S, Conradie F, Variava E, Maartens G. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. J Antimicrob Chemother. 2016;71(4):1037-40.
30. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(11):6406-12.
31. Otsuka, data on file.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

La raccomandazione di utilizzare le potenti terapie antiretrovirali di combinazione (cART) in tutti i pazienti con infezione da HIV, indipendentemente dalla conta dei CD4, continua a determinare una riduzione della incidenza delle Infezioni Opportunistiche (IO). Tale riduzione è evidente anche nei paesi con limite risorse economiche, soprattutto nel primo anno dall'inizio della cART [1]. Tuttavia le IO, AIDS-correlate e non, continuano a essere un'importante causa di morbilità e mortalità in corso di infezione da HIV [2]. In particolare, anche in era cART, il tasso di mortalità è di oltre il 30% entro i 5 anni dalla diagnosi di una IO AIDS-correlata [3]. I contesti clinici in cui le IO si verificano sono i seguenti:

- a) Soggetti inconsapevoli della loro condizione di infezione (*AIDS presenters*) generalmente, ma non necessariamente, con conta linfociti T CD4+ < 200 cellule/ μ L;
- b) Soggetti con nullo o incompleto controllo dell'infezione (per inefficacia della cART, scarsa aderenza, tossicità, persistenza virale, interazioni farmacologiche, fattori biologici dell'ospite) inclusi i pazienti con mancata o insufficiente ripresa immunitaria a fronte di buona risposta virologica (risposta discordante);
- c) Soggetti in cART con soppressione virologica e apparente recupero immunologico a rischio potenziale di infezioni opportunistiche non-AIDS definenti [4]. Si tratta prevalentemente di sepsi batteriche comunitarie (streptococchi, stafilococchi, *Escherichia coli*, salmonelle non tifoidee), la cui incidenza, per alcune aree geografiche, è più elevata di quella riscontrata nella popolazione non infetta [5].

Di qui la necessità di attuare strategie ottimali di prevenzione e terapia delle principali IO, tenendo conto soprattutto di quando iniziare o come continuare la cART in corso di IO. Fondamentale, soprattutto nei paesi a risorse limitate, l'uso di una profilassi anti-polimicrobica aggressiva che ha dimostrato di ridurre la mortalità associata alle IO del 25%

nei pazienti con bassa conta di cellule T CD4+[6]. Inoltre si ribadisce l'importanza della prevenzione vaccinale e del mantenimento di un elevato livello di sospetto clinico anche in pazienti con buon recupero immunovirologico dopo terapia cART.

La terapia antiretrovirale nelle infezioni opportunistiche acute

Per quanto una cART efficace rappresenti la migliore strategia per il controllo e prevenzione delle IO e dovrebbe quindi essere iniziata il più precocemente possibile [A] [7-10], entro le 2 settimane dalla diagnosi della maggior parte delle IO. E' necessario infatti, in alcune IO AIDS-correlate, usare particolari cautele, per il rischio di assistere a un peggioramento della IO stessa. Ciò è dovuto soprattutto al possibile sviluppo della cosiddetta "sindrome da immunoricostruzione" (IRIS), che può complicare notevolmente la gestione della IO o addirittura "smascherare" un'infezione latente, ponendo problemi di diagnostica differenziale. Oltre a ciò, gli elementi che devono essere presi in considerazione per l'inizio della cART includono il grado di immunosoppressione, la disponibilità di una terapia efficace per le IO, le interazioni farmacologiche (soprattutto per azolici e rifamicine) e le tossicità sovrapposte. In assenza di controindicazioni, la terapia antiretrovirale deve essere iniziata il più precocemente possibile [A] [10].

Gestione delle IO in cui è disponibile una terapia antimicrobica efficace

Le modalità di gestione delle IO nel paziente HIV+ sono state recentemente riviste [11,12]. Nella Tabella 1 viene riportato per le principali IO il momento ottimale per l'inizio della cART, la terapia di prima scelta e la profilassi primaria e secondaria. Il momento di inizio può variare in rapporto alla IO. (vedi anche specifica sezione per quanto riguarda le raccomandazioni sulla terapia cART in corso di infezione cronica con AIDS e in corso di TB).

Tabella 1 – Indicazioni cART, terapia e profilassi delle IO.

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	INIZIO cART	PROFILASSI PRIMARIA	TERAPIA (PRIMA SCELTA)	PROFILASSI SECONDARIA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	
Polmonite da <i>P. jirovecii</i>	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-PCP [A]	TMP/SMX forte 1 cpr/die [A]	TMP/SMX forte 2 cpr 3 volte/die [A] Nelle forme gravi (pO ₂ <70 mmHg): TMP/SMX ev (15-20 mg TMP/75 mg SMX/kg/die) ogni 6-8 ore [A] + prednisone 40 mg/2v/die per 5 giorni 40 mg/die per 5 giorni 20 mg/die per 11 giorni (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) [A] N.B. Si può passare alla tp. or. se miglioramento clinico [A].	TMP/SMX forte 1 cpr/die [A]	[8, 11-13]	
		Indicazione: T CD4+ < 200 c/μL [A] o candidosi oro-faringea [AII] o CD4+ <14% o storia di IO AIDS-correlate [BII] N.B. Non necessaria nei pazienti che assumono pirimetamina/sulfadiazina per la toxoplasmosi [AII]	Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ > 200 c/μL per 3 mesi in risposta alla cART [A]	Durata: 21 giorni [A]		Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ >200 c/mL per 3 mesi di cART [BII] N.B. Se l'episodio di PCP con T CD4+ > 200 c/μL, profilassi a vita [BIII] Considerare interruzione profilassi con T CD4+ tra 100 e 200 c/mL e viremia soppressa [CIII].

<p>Toxoplasmosi cerebrale</p>	<p>Entro 2-3 settimane dall'inizio della terapia anti-toxoplasmosi [CIII]</p>	<p>TMP-SMX forte per os 1 cpr/die [AI]</p> <p>Indicazione: Se sierologia IgG positiva per Toxoplasma, pazienti con linfociti T CD4+ < 100 c/μL [AII]</p> <p>Durata: Fino a T CD4+ > 200 c/μL per almeno 3 mesi</p>	<p>Pirimetamina 200 mg/die 1° giorno, quindi 50 mg/die (< 60 kg) o 75 mg/die (> 60 kg) per os [AI]</p> <p>+ Acido folinico (10-25 mg/die)</p> <p>+ Sulfadiazina 1000 mg/die (< 60 kg) o 1500 mg/die (> 60 kg) ogni 6 ore per os [AI]</p> <p>+ desametasone se effetto massa [BIII]</p> <p>N.B. L'utilizzo del TMP/SMX sembra essere equivalente secondo una recente meta-analisi, ed è utile in caso il paziente non possa essere trattato con terapia orale e/o il regime di prima scelta non sia reperibile.</p> <p>Somministrare anti-convulsivanti solo se storia di convulsioni.</p> <p>Durata: minimo 6 settimane [BII]</p>	<p>Pirimetamina per os 25-50 mg/die + Sulfadiazina per os 500-1000 mg x 4 die</p> <p>+ Ac. folinico [AI]</p> <p>Durata: Fino a T CD4+ >200/μL per almeno 6 mesi di terapia cART [BI] in assenza di segni clinici e radiologici di toxoplasmosi cerebrale</p>	<p>[7,11,12]</p>
<p>Malattia da Cytomegalovirus</p>	<p>Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV [AIII]</p> <p>Alto rischio di IRIS per la retinite</p> <p>Alto rischio di <i>immune recovery uveitis</i> (IRU). Il trattamento della IRU prevede la terapia anti-CMV associata a corticosteroidi periorbitali o sistemici [BIII]</p>	<p>La profilassi primaria nei pazienti con T CD4+ < 100 c/μL e CMV-DNA rilevabile nel plasma inizialmente proposta come pre-emptive therapy non sembrerebbe <i>cost-effective</i> nel prevenire le malattie d'organo da CMV [AI], ma è consigliato il dosaggio di CMV-DNA al basale e il monitoraggio nei primi mesi per identificare i soggetti a più alto rischio di malattia da CMV dopo l'inizio della cART [CI]</p>	<p>Induzione: Ganciclovir 5 mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni [AI] (da preferire nella esofagite e nella polmonite da CMV) o Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore [AI]</p> <p>Per le lesioni retiniche con rischio immediato di perdita del visus: Iniezioni intravitreali di ganciclovir (2mg) in 1-4 dosi per 7-10 giorni [AIII] + valganciclovir 900 mg ogni 12 ore [AI]</p> <p>Per l'encefalite: Associare foscarnet 90 mg/kg ogni 12 ore o 60 mg/kg ogni 8 ore [CIII]</p> <p>Mantenimento: Valganciclovir 900 mg/ die per os [AI]</p> <p>Durata: Induzione: 14-21 giorni (retinite) 42 giorni (esofagite) fino a risoluzione del quadro neurologico (encefalite)</p> <p>Mantenimento: vedi profilassi secondaria</p>	<p>Valganciclovir 900 mg/ die per os [AI]</p> <p>Utile solo nella retinite</p> <p>Durata: da 3 a 6 mesi con T CD4 + >100 c/μL [AII]</p> <p>Da valutare in base all'esame del fundus oculi</p> <p>Riprendere se T CD4+ < 100 c/μL</p> <p>N.B. Alla sospensione del mantenimento eseguire (esame fundus oculi ogni</p>	<p>[9,10,14,15, 16]</p>

				3 mesi nel primo anno e poi ogni anno [AIII]	
Candidosi oro-esofagea	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]	Non raccomandata per il rischio di resistenze agli azolici	Fluconazolo 100 mg/die (c. orale) 200-400 mg/die (c. esofagea)	Fluconazolo 100 mg/3 v. sett. (c. orale) 100 mg/die (c. esofagea)	[11,12]
			Durata: 7-14 giorni (c. orale) 14 -21 giorni(c.esofagea)	Indicazione: Solo se episodi ricorrenti e gravi	
Leishmaniosi viscerale	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]		Amfotericina B liposomiale (4 mg/kg die al giorno 1-5, 10, 17, 24, 31, 38) [AII]	Amfotericina B liposomiale 4 mg/kg ogni 2-4 settimane [A]	[12]
				Durata: E' dibattuto se sospendere a T CD4+ > 200-350 c/μL per 3-6 mesi o proseguire per indefinitamente.	
Istoplasmosi	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]	Itraconazolo 200 mg/die nei paesi ad alta endemia [B]	Induzione: Amfotericina B liposomiale (3.0 mg/Kg/die) [A]	Terapia soppressiva oltre i 12 mesi : Itraconazolo 200 mg/die [AIII] per i pazienti con forme disseminate severe o neurologiche.	[12,17]
		Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ >150 c/μL per 6 mesi di cART [BIII]	Mantenimento: Itraconazolo 200 per os ogni 8 ore per 3 giorni e poi 200 mg ogni 12 ore /die [A]	Durata : Induzione: minimo 2 settimane, 4-6 (forme meningeae) Mantenimento: 12 mesi e T CD4+ >150 c/μL con 6 mesi di cART e negativizzazione antigene sierico e emocolture negative	
Infezione da MAC	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica [CIII] Alto rischio di IRIS FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di cART [CIII] In caso di mancata risposta ai FANS: ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) [CIII]	Non raccomandata se la cART è iniziata immediatamente [AII]. Azitromicina cpr 1200 mg 1 volta la settimana se la ART non viene iniziata [A] Claritromicina cpr 500 mg ogni 12 ore [A] o	Claritromicina 500 mg ogni 12 ore [A] + etambutolo 15 mg/kg [A]+ rifabutina 300 mg/die come terzo farmaco (se T CD4+ < 50 c/μL, alta carica batterica o senza la possibilità di cART efficace) N.B. aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche [C] effettuare la sensibilità ai macrolidi del ceppo di MAC	Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di scelta	[11,12,18]
		Indicazione: Se T CD4+ <50 c/μL dopo aver escluso una infezione in atto da micobatteri[A]	Durata: 12 mesi	Durata: Fino ad un anno e quando si ottiene un recupero stabile dei T CD4+ > 100 c/μL per almeno 6 mesi [BII]	
		Durata: Fino a T CD4+ >200 c/μL per >3 mesi in risposta alla cART [A]		N.B. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti T CD4+	

				scendono a < 100 c/μL [AIII]	
Criptococcosi	Dopo 4-5 settimane dall'inizio della terapia di induzione antimicotica [AI] Alto rischio di IRIS	La profilassi con azolici non è raccomandata perché associata all'insorgenza di resistenza [CIII]	Induzione Amfotericina B liposomiale ev 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die [AI] N.B. ripetute rachicentesi o shunt liquorali possono rendersi necessari per l'ipertensione endocranica [BII]	Fluconazolo 200 mg/die per os [AI]	[19-21]
			Consolidamento: Fluconazolo 400 mg/die per os Durata: Induzione: continuare per almeno 2 settimane dal miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale Consolidamento: 8 settimane [AI]	Durata: fino a T CD4+ ≥200 c/μL per ≥ 6 mesi [BII]	

IO in cui non è disponibile una terapia antimicrobica efficace

La cART di per sé costituisce il presidio più importante per il trattamento di alcune patologie opportunistiche per le quali non esiste uno specifico trattamento: criptosporidiosi, microsporidiosi, leucoencefalite multifocale progressiva (PML), Sarcoma di Kaposi (KS) cutaneo e mucoso localizzato (vedi 'Tumori'), infezione da herpes simplex multiresistente [AII] [10, 12, 21,22].

Sindrome da immunoricostruzione infiammatoria (IRIS)

Si tratta di una reazione infiammatoria paradossa che si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di IO o comparsa di nuove manifestazioni, entro le prime 4-8 settimane dall'inizio della cART. E' stata descritta in corso di micobatteriosi, polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, criptococco e PML [23,24]. Strategie in grado di prevenire la IRIS mediante identificazione di possibili infezioni opportunistiche latenti durante la fase iniziale della cART devono essere messe in atto [BII] [24,25]. Soprattutto nei pazienti con tubercolosi, infezione da *mycobacterium avium-complex* (MAC), retinite da CMV, criptococcosi e PML, all'inizio della terapia cART il paziente deve essere attentamente monitorato per il rischio di insorgenza di IRIS [AII] [23,24]. In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII] [25]. L'interruzione della cART va presa in considerazione solo se il quadro clinico della IRIS è grave e soprattutto nei casi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale [CIII]. Nei casi di IRIS lieve-moderata la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei [AII]. Nei casi severi di IRIS associata alla tubercolosi (p.e. linfadenopatie con ostruzione bronchiale, febbre resistente ai comuni antipiretici, ecc.), è indicato l'uso di prednisone 1,5 mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0,75 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane [AI] [26]. Alcuni esperti consigliano la somministrazione di prednisone: 1 mg/kg/die per 1-2 settimane scalando in almeno 6 settimane (scalaggio più lento nelle localizzazioni linfonodali).

Scelta dei farmaci antiretrovirali

Non esistono evidenze che spingano a scegliere la cART sulla base del tipo di infezione I.O. in atto, ma la combinazione della cART e delle terapie per le I.O. deve essere selezionata al fine di evitare tossicità sovrapposte a livello epatico, renale e midollare [AII] [7, 9].

Gestione delle IO in corso di cART

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	CONSIDERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<12 settimane di cART	- Somministrare terapia anti-IO	[11,12]

	<ul style="list-style-type: none"> - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS 	
>12 settimane di cART con soppressione virologica e recupero immunologico	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrare terapia anti-IO - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS - Valutare se modificare o intensificare la cART in caso di recupero subottimale dei linfociti T CD4+ [CIII] 	[11,12]
>12 settimane di cART con fallimento virologico	<ul style="list-style-type: none"> - Effettuare test di resistenza [AI] - Somministrare terapia anti-IO - Modificare cART [A] 	[7,11,12]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Low A, Gavrilidis G, Larke N, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1595-603.
2. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. CD4 cell count and viral load-specific rates of AIDS, non-AIDS and deaths according to current antiretroviral use. *AIDS*. 2013;27:907-18.
3. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons-San Francisco, 1981-2012. *J Infect Dis* 2015; 212:1366-75.
4. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥ 200 cells/ μ l in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Inf Dis* 2013;57:1038-47.
5. Huson MA, Stolp SM, van der Poll T, Grobush MO. Community-acquired bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. *Clin Inf Dis* 2014; 58:79-92.
6. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, et al. Enhanced infection prophylaxis reduces mortality in severely immunosuppressed HIV-infected adults and older children initiating antiretroviral therapy in Kenya, Malawi, Uganda and Zimbabwe: the REALITY trial. 21st International AIDS Conference (AIDS 2016). July 18-22, 2016. Durban, South Africa. Abstract FRAB0101LB.
7. Hernandez AV1, Thota P, Pellegrino D et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med*. 2016 Jun 28
8. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLOS One* 2009;4:e5575.
9. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2007; 12: 841–851.
10. Grant PM, Zolopa AR. When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):251-8.
11. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 17 August 2016.
12. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count < 200 cells/ μ l? *Clin Infect Dis* 2010; 51: 611-9
13. Wang LI, Liang H, Ye LI et al. Adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016;11:683-687.
14. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite lowCD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. May-Jun 2009;10(3):143-152.
15. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. Oct 2011;152(4):628-637 e621.
16. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naive Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. *PLoS ONE* May 2013, 8(5).
17. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2007;45(7):807-825.
18. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT; HIV Outpatient Study Investigators. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 < 50 cells/ μ l who are virologically suppressed on cART? *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28:280-3.
19. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1165-73.
20. Njei B, Kongnyuy EJ, Kumar S, Okwen MP, Sankar MJ, Mbuagbaw L. Optimal timing for antiretroviral therapy initiation in patients with HIV infection and concurrent cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD009012.
21. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2487-98
22. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351:256-61.
23. Tantisriwat W, Tebas P, Clifford DB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-4.
24. Chang CC, Sheikh V, Sereti I, French MA. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;11:223-32.
25. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:751-67.
26. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo controlled trial for prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381 – 90.

SEZIONE 3

Popolazioni cui Porre Attenzione

INVECCHIAMENTO E FRAGILITÀ: IL PAZIENTE ANZIANO

L'invecchiamento della popolazione con HIV è un fenomeno che deriva sia dall'aumento di sopravvivenza delle persone portatrici del virus, sia dall'incremento delle nuove infezioni nelle persone anziane [1,2]. In Italia, le persone con HIV di età maggiore di 50 anni sono il 19,1% delle nuove diagnosi ed il 33,3% dei soggetti viventi con HIV. La quota delle persone anziane con HIV, di età maggiore di 65 anni sono il 4%, ma si stima che saranno il 48% nel 2030 [3,4]. Non si tratta di un semplice cambiamento demografico, ma di un radicale cambiamento clinico e di una nuova sfida socio-assistenziale, come evidenziato in altre parti di queste Linee Guida (vedi *Modelli di Gestione Assistenziale*), che configura elementi di specificità nella cosiddetta *Geriatría-HIV* [4,5].

I principi di terapia antiretrovirale nel paziente anziano sono i medesimi della popolazione generale e si prefiggono gli stessi obiettivi viro-immunologici, tuttavia vanno considerati *elementi di specificità relativi all'ospite e al trattamento stesso*.

Tabella 1 - Elementi di specificità del paziente anziano.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Relativi all'ospite		
Minore recupero delle cellule T CD4+.	[AII]	[6,7]
Migliore risposta virologica (migliore aderenza al trattamento).	[AII]	[8]
Maggiore rischio progressione rispetto < 50 anni.	[AII]	[9,10]
Maggiore rischio mortalità non AIDS.	[AII]	[11]
Maggiore rischio interruzione cART.	[AII]	[12]
Relativi al trattamento		
Multimorbilità e politerapia devono guidano la scelta della terapia cART alla pari dell'efficacia virologica.	[AII]	[12,13]
Nella fase di mantenimento terapeutico (ossia stabile soppressione virologica), la scelta di regimi <i>NRTI-sparing</i> o <i>booster-free</i> - anche in semplificazione in mono o bi-terapia - deve essere considerata in condizioni di multimorbilità e/o politerapia.	[BII]	[12,4]
TAF deve essere preferito a TDF.	[AI]	[14]
I pazienti con multimorbilità hanno maggior rischio di interazioni farmacologiche (DDIs) e di tossicità derivate dalle stesse.	[AII]	[13]

Come detto in precedenza, la politerapia è condizione predominante nella popolazione anziana. Definendo un *regime polifarmacologico* come l'utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci, questo aspetto riguarda il 50% di questa popolazione e costituisce *un fattore di rischio indipendente di ospedalizzazione, istituzionalizzazione, riduzione della performance funzionale, malnutrizione e reazioni avverse* [15]. Se, per definizione, le interazioni farmacologiche nei pazienti con politerapia sono inevitabili, tuttavia possono essere potenzialmente prevedibili e gestibili attraverso alcune specifiche azioni/raccomandazioni/attenzioni.

Tabella 2 - Gestione delle interazioni farmacologiche nel paziente con politerapia.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Tenere traccia nella cartella clinica di tutti i farmaci assunti dal paziente, non solo della cART.	[BII]	[13]
Sensibilizzare il paziente sul rischio associato alle interazioni farmacologiche: istruirlo con chiarezza in merito a chi rivolgersi, in caso di modifica di prescrizioni terapeutiche.	[AII]	[13]
Considerare che il rischio di reazioni avverse aumenta del 10% ogni nuovo principio attivo introdotto nel regime terapeutico complessivo. Tenere conto dell'uso di alcol, fumo e sostanze di abuso.	[AII]	[16]
Considerare percorsi individualizzati di supervisione della gestione della terapia complessiva, a causa di deficit neurocognitivi e/o demenza sovente presenti.	[BII]	[17]
Coinvolgere attivamente il farmacista, che deve essere parte integrante del team multidisciplinare di presa in carico del paziente.	[BII]	[13]
Revisionare periodicamente l'appropriatezza prescrittiva, con valutazione delle indicazioni e del rapporto costo-beneficio di ogni trattamento prescritto.	[BII]	[13]

Appare dunque chiaro come, in questa popolazione, la condizione di infezione da HIV deve necessariamente innestarsi in una *valutazione dello stato di salute complessivo*, ossia basato su un *percorso multidimensionale*. Tale approccio, denominato *valutazione geriatrica globale (Comprehensive Geriatric assessment – CGA)*, non si limita solo a una valutazione diagnostica, ma include la costruzione di un piano individualizzato di presa in carico. Le componenti principali di tale percorso comprendono *la valutazione della capacità funzionale, del rischio di caduta, dei disturbi*

cognitivi e/o demenza, dell'umore, della politerapia, del supporto sociale, delle preoccupazioni finanziarie e, infine, degli obiettivi di cura [18,19]. A seguire, alcune specificità sul paziente HIV anziano.

Tabella 3 - Valutazioni e comportamenti aggiuntivi nei confronti del paziente HIV-anziano.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Rafforzare tutti i principi di prevenzione dell'infezione da HIV e delle altre infezioni a trasmissione sessuale.	[A]	[20]
Nella valutazione della demenza, prendere in considerazione il rischio di "escape virale" di HIV e la neuropatia, pertanto non si può prescindere da una valutazione dell'esame liquorale.	[AII]	[21]
Verificare lo stato di immunizzazione e rafforzare i percorsi di vaccinazione, anti pneumococcica e anti-influenzale in particolare (si veda parte relativa delle presenti Linee Guida).	[A]	[22]
Eseguire una valutazione periodica di screening per depressione e disturbi neurocognitivi.	[BII]	[23,24]
Valutare la necessità di percorsi clinico-assistenziali dedicati.	[AII]	[13]
Integrare competenze e, laddove possibile, risorse tra i centri di cura dell'HIV/AIDS e quelli di geriatria.	[AII]	[5]
Perseguire la massimizzazione della qualità della vita e dell'assenza/prevenzione di disabilità.	[AII]	[25]
Valutare con attenzione il supporto socio-familiare, l'eventuale dipendenza dalle sostanze e/o condizioni di abuso, le barriere socio-culturali legate allo stato di migrazione e lo stigma sociale.	[A]	[26]

Le sindromi cliniche più comuni nei pazienti anziani sono la multimorbilità, la fragilità, le sindromi geriatriche e la disabilità. A seguire, le specificità di queste condizioni cliniche nel paziente anziano con HIV.

Tabella 4 – Specificità delle sindromi cliniche più comuni nel paziente anziano con HIV.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Multimorbilità, fragilità, sindrome geriatriche e disabilità sono maggiormente prevalenti nella popolazione HIV rispetto alla popolazione generale con medesimi comportamenti di rischio.	[AII]	[27,28]
La multimorbilità è il quadro clinico prevalente nei pazienti con infezione da HIV e identifica il livello di complessità clinica del paziente.	[AII]	[28]
La fragilità valutata secondo il modello fenotipico o con la valutazione dell'accumulo dei deficit (indice di fragilità) riconosce determinanti HIV specifici quali la conta delle cellule T CD4+ e la rivelabilità della viremia HIV.	[AII]	[29,30,31]
La valutazione della fragilità permette una stratificazione del livello di vulnerabilità del paziente HIV anziano e identifica un target di popolazione che può beneficiare di specifici interventi sanitari quali dieta e attività fisica.	[BII]	[32]
Il correlato biologico della fragilità è la sarcopenia, che deve essere valutata nei pazienti con lipodistrofia attraverso uno studio di composizione corporea ovvero con test che valutino il deficit funzionale (forza nella mani con dinamometro, velocità del cammino, SPPB).	[CII]	[33]
L'elevata prevalenza delle sindromi geriatriche comprendenti cadute, delirium, deficit visivi e uditivi, ne giustifica la valutazione nei soggetti di età superiore a 50 anni.	[AII]	[34]
La valutazione geriatrica deve registrare nel tempo il livello di disabilità nelle attività quotidiane attraverso specifiche scale e indici di valutazione.	[CII]	[32]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Medicine*. 2010; 11(7):479–81.
- Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. *Schildgen O, editor. PLoS ONE*. 2015;10(4):e0118531–11.
- Centro Operativo AIDS. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2013 *Notiziario ISS-2014: vol27 (9, Suppl1):3-47*.
- Guaraldi G, De Francesco D, Malagoli A, Theou O, Zona S, Carli F, Dolci G, Mussini C, Kirkland S, Cesari M, Rickwood K. Future Challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a geriatric-HIV modelling study. *Antiviral therapy* 2016; 21, S1, A37.
- Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2015;1–2.
- Allers K., Bosel D., Epple HJ et al. Effect of age on the CD4 T cell impairment in HIV-infected persons without and with cART. *JAIDS* 2014; 66:7-15.
- Wright ST, Petoumenos K, Boyd M et al. Ageing and long term CD4 cell count trends in HIV-positive patients with 5 years or more combination antiretroviral therapy experience. *HIV Med* 2013;14:208-216.
- Althoff K.N., Justice Ac, Gange SJ for the NA-ACCORD. Virologic and immunologic response to HAART by age and regimen class. *AIDS* 2010, 24:2469–2479.
- Ingle SM May M, Gill MJ et al for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Inf Dis* 2014
- Edwards J.K., Cole R.S., Westreich D.I. Age at entry into care, timing of antiretroviral therapy initiation and 10-years mortality among HIV-seropositive adults in the United States. *Clin Inf Dis* 2015, 60(12): 1-7.
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and in North-America 2002-2009 *AIDS* 2013, 27:803-813.
- Greene M., Steinmann M., McNicholl IR et al Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Ger Soc* 2014; 62:447-453.
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30(8):613–28.
- Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016;1–16.
- Ortolani E, Meloni E, Onder O. L. inee Guida evidence-based di appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano complesso. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6 (3): 30-37.
- Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:1962–8.
- Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):235-40.

18. Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, et al. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1995; 333:1184-9.
19. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department--the DEED II study. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:1417-23.
20. Justice JN, Cesari M, Seals DR, Shively CA, Carter CS. Comparative Approaches to Understanding the Relation Between Aging and Physical Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;:1-11.
21. Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. 2012 Sep 10;26(14):1765-74.
22. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2016-2018 <http://www.sitip.org/formazione/linee-guida/107-linee-guida-raccomandate/159-piano-nazionale-prevenzione-vaccinale-pnpv-2016-2018>.
23. Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*. 2014;26(12):1555-1561.
24. Pinheiro CAT, Souza LDM, Motta JVS, et al. Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(10):e5344.
25. Erlanson KM, Wu K, Koletar SL, Kalayjian R, Taiwo B, Palella Jr FJ, K Tassiopoulos, Factors Associated with Limitations in Daily Activity Among Older HIV+ Adults, P-721, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22-25, 2016, Boston MA.
26. Rivet Amico K, Zuniga Jose´ M., Wilson Ira B., Gross R, Young B. Provider Guidance for Linking Patients to Antiretroviral Therapy Adherence Interventions Recommendations from an IAPAC Advisory Committee on Adherence 2013.
27. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *CLIN INFECT DIS*. Oxford University Press; 2011 ;53(11):1120-6.
28. Wit FW, Kootstra NA, Geerlings SE, Prins M, Reiss P, for the AGEHIV Cohort Study Group, et al. Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787-97.
29. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis*. Oxford University Press; 2014;210(8):1170-9.
30. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS*. 2015;29(13):1633-41.
31. Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Stolte I, Reiss P, et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV-infected individuals compared to uninfected controls. *EXG*. Elsevier B.V; 2015;68:95-6.
32. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2014 Jul;9(4):386-97.
33. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Oxford University Press; 2010. 412-423.
34. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 ;69(2):161-7.

BAMBINO E ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Le Linee Guida WHO, PENTA e DHHS consigliano di iniziare la cART a tutti i bambini e adolescenti infetti a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di T CD4+. Per WHO, la cART è prioritaria nei bambini di età inferiore ai 5 anni che presentino stadio clinico 3-4 oppure T CD4+ < 750 cellule/µL o < 25% e nei bambini di età > 5 anni o adolescenti con stadio clinico 3-4 e T CD4+ < 350 cellule/µL [1]; per PENTA, la cART è prioritaria nei bambini di età inferiore ai 3 anni, negli adolescenti, e nei bambini sintomatici o con un numero relativamente basso di T CD4+ [2].

La forza di raccomandazione per l'inizio della cART nei bambini dipende dall'età e dal numero di T CD4+ pre-trattamento. Nei bambini al di sotto dei 12 mesi di vita il rischio di progressione o morte è più elevato per cui l'inizio del trattamento è fortemente raccomandato [3-6]. Il rischio di progressione di malattia o morte AIDS correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita ed è minore nei bambini paucisintomatici [9]. Al di sopra dei 5 anni di vita, il rischio di progressione di malattia è più alto con un valore di T CD4+ < 350 cellule/µL [3,5-8,9].

Tabella 1 - Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica.

ETÀ	CRITERIO	NIH [10]	PENTA [2]	WHO [1]	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
< 12 Mesi		L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale.			[A]/[II]
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe C indipendentemente da viremia e % di T CD4+ (urgente)	Tutti, con priorità ai bambini di età < 3 anni, adolescenti e sintomatici, con basso numero di T CD4+. 12-35 mesi: T CD4+ < 25% o < 1000 cellule/µL 36-59 mesi: T CD4+ < 25% o < 750 cellule/µL.	Tutti Indipendentemente dal valore di T CD4+ (*)	[A]/[II]
	Immunologico	<ul style="list-style-type: none"> • T CD4+ < 500 cellule/µL in CDC C (urgente), • T CD4+ 500-999 cellule/µL in CDC B o C (raccomandato). • T CD4+ > 1000 cellule/µL (considerato, evidenza BIII). 			[A]
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL			[AII]
> 5 anni	Clinico	CDC classe B o C (raccomandato)	> 5 anni T CD4+ < 350 cellule/µL (urgente).	Tutti Indipendentemente dal valore di CD4+ (*)	[A]/[II]
	Immunologico	<ul style="list-style-type: none"> • T CD4+ < 200 cellule/µL (urgente). • T CD4+ >200 < 499 cellule/µL (raccomandato con evidenza AI se T 			[A]-[II]

		CD4+ < 350 cellule/μL o evidenza All se CD4+ 350-499 cellule/μL). • T CD4+ > 500 cellule/μL (considerato, evidenza).		[BII]
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL (raccomandato)		[AII]

(*) = Le Linee guida WHO 2015 raccomandano l'inizio della cART a tutti i bambini e adolescenti (così come gli adulti) a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di T CD4+, con priorità per i bambini di età inferiore ai 5 anni che presentino stadio clinico 3-4 oppure T CD4+ < 750 cellule/μL o < 25%, e per i bambini di età > 5 anni o adolescenti con stadio clinico 3-4 e T CD4+ < 350 cellule/μL [1].

Come iniziare la terapia antiretrovirale

Nel trattamento del paziente pediatrico naive, sono considerate di prima scelta le cART contenenti 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) e 1 inibitore delle proteasi (IP) o 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o un inibitore della integrasi (INI) [10,11].

Tabella 2 – Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia.

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA: DA LINEEGUIDA PENTA 2015 [12] E DHHS 2016 [10]											
		< 1 anno		1-3 anni		3-6 anni		6-12 anni		>12 anni	
		DHHS	PENTA	DHHS	PENTA	DHHS	PENTA	DHHS	PEN TA	DHHS	PENTA
1°Linea	backbone	ZDV+3TC/FTC ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC+3TC + (AZT se NVP) [AI]	ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC+3TC + (AZT se NVP e se coinvolgimento SNC ²) [AI]	ABC+3TC/FTC C ZDV+3TC/FTC C	ABC+3TC [AI]	ABC+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC+3TC [AI]	ABC+3TC/FTC C TDF+3TC/FTC C	TDF/FTC ⁴ ABC+3TC CV < 10 ⁶) [AI]
	3° farmaco	LPV/r	LPV/r NVP [AI]	LPV/r	LPV/r NVP [AI]	EFV LPV/r DRV/r ATV/r RAL ⁵	LPV/r EFV [AI]	ATV/r DRV/r EFV LPV/r RAL ⁵	ATV/r EFV [AI]	ATV/r DRV/r EFV LPV/r DTG ⁶ EVG/c ⁷	ATV/r DRV/r EFV [AI]
2°Linea	Backbone	ZDV+ddl ddl+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	AZT+ 3TC	ZDV+3TC	AZT+ 3TC	ZDV+3TC	AZT+ 3TC TDF/3TC (FTC)	TDF+3TC/FTC	AZT+ 3TC TDF+3TC(FTC) C	ZDV+3TC/FTC C	ABC+ 3TC
	3° farmaco	NVP RAL ⁵		ATV/r RAL		ATV/r DRV/r (2 v / die)	NVP DRV/r	DRV/r (2 v/die) EFV RPV	NVP LPV/r DRV/r	DRV/r once DTG ATV senza booster	NVP LPV/r RAL ⁵ DTG ⁶

- Da eseguirsi test per HLA B*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito **positivo** [13-16]
- In bambini < 3 anni considerare di aggiungere AZT a NVP-regime o se coinvolgimento SNC.
- Considerare un 4° farmaco in regimi con NVP fino a soppressione della CV e poi continuare con 3 farmaci.
- TDF/FTC in bambini di età > 6 anni se alta CV.
- In particolari circostanze [12]; RAL masticabili possono essere utilizzate nei bambini > 2 anni di età; la formulazione granulata dalle 4 settimane di vita ai 2 anni [10].
- In particolari circostanze [12]
- EVG/c per adolescenti > 12 anni e > kg 35 [10].

Sintesi per l'impiego dei farmaci antiretrovirali in epoca neonatale, per il bambino e l'adolescente

Tabella 3 - Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale.

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS [10]	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA [12]
Abacavir (ABC)	NRTI	≥ 3 mesi: 8 mg/Kg BID	≥ 3 mesi: 8 mg/Kg BID
Didanosina (ddI)	NRTI	≥ 14 giorni: 100 mg/m ² BID	50-100 mg/ m ² BID
Lamivudina (3TC)	NRTI	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
Stavudina (d4T)	NRTI	< 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID > 13 giorni : 1 mg/Kg BID	< 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID > 13 giorni: 1 mg/Kg BID
Zidovudina (AZT)	NRTI	Prematuri - Endovena: ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 3 mg/Kg BID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 3 mg/Kg BID	Orale: - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID - Prematuri: ≥ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID Endovena: - Neonato a termine:

		Neonato a termine Endovena: 3 mg/Kg BID Orale: 2 mg/Kg QID o 4 mg/kg BID	1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	Neonato: 0,6 mg/kg/BID < 8 anni: 200 mg/m2 (dose max 200 mg) BID	< 14 gg: dose non definita ≥ 14 giorni 150-200 mg/m2 OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m2 BID (dose massima/die=400 mg)

Tabella 4 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente (modificato da LG PENTA 2015).

Agente	Dosaggio raccomandato	Formulazione
Abacavir (ABC) Approvazione EMA/FDA : ≥3 mesi	Eseguire test HLA-B*5701 prima di utilizzare il farmaco; non somministrare ABC se HLA-B*5701 positivo (grave reazione di ipersensibilità). ≥3 mesi: 8mg/kg BD o 16mg/kg QD ≥12 anni: 300mg BD o 600mg QD (dose massima: 600mg die).	Comprese : 300mg Soluzione orale: 20mg/ml
Emtricitabina (FTC) Approvazione EMA/FDA ≥4 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	Soluzione orale: (≥4mesi): 6mg/kg QD (dose massima 240mg QD) Capsule: (≥33 kg): 200mg QD	Capsule: 200mg Soluzione orale 10mg/ml
Lamivudine (3TC) Approvazione EMA/FDA ≥3 mesi	Soluzione orale : ≥3 mesi : 4 mg/kg BID or 8mg/kg QD ≥12 anni: 150mg BID or 300mg QD(dose massima 300mg die)	Comprese : 150mg, 300mg Soluzione orale: 10mg/ml
Tenofovir (TDF) Approvazione EMA/FDA ≥2 anni (FDA) ≥6 anni (EMA)	Le dosi sono calcolate su tenofovir disoproxil fumarate (TDF) Granulato (1 cucchiaino = 40mg): (≥2 anni) 8mg/kg QD Comprese (150, 200, 250, 300mg): (≥2 anni) (17-22kg): 150 mg QD; (22-28kg): 200 mg QD; (28-35kg): 250mg QD; (≥35kg): 300 mg QD	Comprese: TDF 150/200/250mg (tenofovir disoproxil (TD) 123/163/204mg); 300mg (245mg) Granulato: TDF 40mg/1g (33mg/g TD) (1g = 1 cucchiaino)
Zidovudine (AZT) Approvazione EMA/FDA: Dalla nascita	Sciroppo: dalla nascita: (4-<9kg): 12mg/kg BID; (9-<30kg): 9mg/kg BID; (≥30kg): 300mg BID Capsule: (8-13kg): 100mg BID; (14-21kg): 100mg + 200mg die; (22-30kg): 200mg BID; (≥30kg): 300mg BID Adolescente: 250 mg BID	Capsule: 100mg-250 mg Sciroppo: 10mg/ml Soluzione per infusione: 10mg/ml (fiala da 20ml)
ABC + 3TC Approvazione EMA/FDA; ≥12 anni (EMA) ≥18 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco; non somministrare se HLA-B*5701 positivo Non raccomandato <12 anni e <25 kg ≥12 anni, ≥25kg: 1 compressa BID	Comprese: 600/300 mg ABC/3TC
AZT + 3TC Approvazione EMA/FDA ≥ 14kg (EMA) ≥ 30kg (FDA)	14-21kg: ½ compressa BID; 21-30kg: ½ compressa al mattino + 1 compressa alla sera; ≥30kg: 1 compressa BID	Comprese: 300mg/150mg AZT/3TC
ABC + 3TC + AZT Approvazione EMA/FDA : ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco, non somministrare abacavir se HLA-B*5701 positivo. Non raccomandato <12 anni e <40 kg ≥12 anni, ≥40kg: 1 compressa BID	Comprese: 300/150/300mg ABC/3TC/AZT
FTC + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	Non raccomandato < 12 anni e <35kg ≥12anni , ≥35kg: 1 compressa QD	Comprese: 200/300mg FTC/TDF
FTC+ TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni	Non raccomandato < 12 anni e <35 kg ≥12 anni, > 35 kg: 1 compressa QD	Comprese 200/25mg, FTC/TAF

Efavirenz (EFV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 3 anni (EMA) ≥ 3 mesi (FDA)	Soluzione orale : ≥3-5 anni : (13-15kg): 360mg QD (12 ml) , (15-20kg): 390mg QD (13 ml) , (20-25kg): 450mg QD (15 ml) , (25-32.5kg): 510mg QD (17 ml) ; ≥ 5 anni: (13-15kg): 270mg QD (9 ml) , (15-20kg): 300mg QD (10 ml) , (20-25kg): 360mg QD (12 ml) , (25-32.5kg): 450mg QD (15 ml) , (32.5-40kg): 510mg QD (17 ml) , (≥40kg): 720 mg QD (24 ml) Capsule: ≥3 anni: (13-15kg): 200mg QD, (15-20kg) : 250mg QD, (20-25kg) :300mg QD, (25-32.5kg): 350mg QD,(32.5-40kg): 400mg QD, (≥40kg): 600 mg QD ≥40kg: 600mg QD (soluzione orale :720mg)	Capsule rigide: 50mg; 100 mg, 200mg Compresse rivestite con film: 600mg Soluzione orale : 30mg/ml
Etravirine (ETR) Approvazione EMA/FDA: ≥ 6 anni	≥6 anni: (16-20kg):100mg BID, (20-25kg):125mg BID, (25-30kg):150mg BID, (≥30kg):200mg BID	Compresse: 25mg, 100mg, 200 mg
Nevirapine (NVP) Approvazione EMA/FDA: ≥ dalla nascita (EMA) ≥ 15 giorni (FDA)	Compresse : 150-200mg/m ² QD per 14 giorni (max 200mg/die), poi150-200mg/m ² BID (max 400mg/die); Compresse RP ≥6 anni: (0.58-0.83m ²) 200mg QD, (0.84-1.16m ²): 300mg QD, (≥1.17m ²): 400mg QD	Compresse: 200mg; 50mg, 100mg, 400 mg RP Sciroppo: 10mg/ml
Rilpivirine (RPV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni	Non raccomandato < 18 anni ≥18 anni: 1 compressa QD	Compresse: 25mg
EFV + FTC + TDF Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	Non raccomandato < 12 anni e <40kg ≥12 anni , >40kg: 1 compressa QD	Compresse : 600/200/300mg EFV/FTC/TDF
FTC + RPV + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni	Non raccomandato < 18 anni ≥18 anni: 1 compressa QD	Compresse: 200/25/300mg FTC/RPV/TDF
FTC+RPV+TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni	Non raccomandato < 12 anni e <35kg ≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Compresse 200/25/25 mg o R/F/TAF
Atazanavir (ATV) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	≥ 6 anni: (15-20kg):150mg OD + RTV 100mg QD, (20-40kg): 200mg QD + RTV 100mg QD, (≥ 40kg): 300mg QD + RTV 100mg QD	Capsule: 150mg; 200mg ; 300mg
Darunavir (DRV) Approvazione EMA/FDA approvazione ≥ 3 anni	Soluzione orale ≥3 anni: (10-11kg): 200mg BID+RTV 32mg BID, (11-12kg): 220mg BID+RTV 32mg BID, (12-13kg): 240mg BID+RTV 40mg BID, (13-14kg): 260mg BID+RTV 40mg BID, (14-15kg): 280mg BID+RTV 48mg BID, (15-30 kg): 380mg DRV BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 460mg BID+60mg RTV BID, (≥40kg): 600 mg BID+100mg RTV BID. Capsule: ≥3 anni : (15-30kg): 375mg BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 450mg BID+RTV 60mg BID. (≥40kg): 600mg BID+100mg RTV BID o 800mg QD + RTV 100mg QD se "ART experienced"; senza mutazioni per DRV.	Compresse: 75mg , 150mg , 300mg, 400mg , 600mg, 800mg Soluzione orale: 100mg/ml
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 2 settimane (FDA)	Soluzione orale : (senza EFV/NVP) ≥14 giorni (42 settimane-6mesi) 16/4mg/kg or 300/75 mg/m ² BID, (≥6 mesi-18 anni): 230/57.5mg/m ² BID o (<15kg) 12/3mg/kg, (≥15-40kg): 10/2.5mg/kg BID (max. 400/100mg BID). (con EFV/NVP): (≥6 mesi-18 anni): 300/75mg/m ² BID o (<15kg) 13/3.25mg/kg, (15-45kg): 11/2.75mg/kg BID (max. 533/133mg BID). Compresse: (senza EFV/NVP) (15-25kg o 0.5-0.9m ²): 200/50mg BID, (25-35kg o 0.9-1.4m ²): 300/75mg BID, (>35kg o ≥1.4m ²): 400/100mg BID; (con EFV/NVP): (15-20kg o 0.5-0.8m ²): 200/50mg BID, (20-30kg o 0.8-1.2m ²): 300/75mg BID, (30-45kg or 1.2-1.4m ²): 400/100mg BID, (≥45 kg or ≥1.4m ²): 500/125mg BID.	Compresse 200/50mg LPV/RTV ; 100/25mg LPV/RTV Soluzione orale: 80/20mg/ml LPV/RTV 5ml=400/100mg
Ritonavir (RTV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 1 mese	Da utilizzare come booster di IP, non da utilizzare come singolo IP a dose piena	Compresse: 100mg Soluzione orale: 80mg/ml

Enfuvirtide (T-20) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	6 -16 anni:: 2mg/kg BID sotto cute (dose max. 90mg BID), (11.0-15.5kg): 27 mg BID, (15.6-20.0kg): 36mg BID, (20.1-24.5kg): 45mg BID, (24.6-29.0kg): 54mg BID, (29.1-33.5kg): 63mg BID, (33.6-38.0): 72mg BID, (38.1-42.5kg): 81mg BID, (≥42.6kg): 90mg BID ≥16 anni: 90mg BID sotto cute	Fiale: 108mg/1.1ml (90mg/1ml)
Maraviroc (MVC) Approvazione EMA/FDA: ≥ 16 anni	Non raccomandato <16 anni >16 anni: 150mg BID (con potente inibitore CYP3A4), 600mg BID (con potente induttore CYP3A4), 300mg BID (con gli altri farmaci)	Compresse: 150mg, 300mg
Dolutegravir (DTG) Approvazione EMA/FDA ≥ 12 anni	Non raccomandato < 12 anni ≥12 anni and ≥40kg: (senza resistenza per integrasi) 50mg QD, (con resistenze per integrasi): 50mg BID, con potente induttore CYP3A/UGT1A : EFV, FOS/r, rifampicina) 50mg BID	Compresse: 50mg
Elvitegravir (ELV) Approvazione EMA ≥18 anni (EMA)	Non raccomandato <18 anni >18 anni (con ATV, LPV): 85 mg QD+RTV 100mg QD (ATV) or RTV 100mg BID (LPV), (con DRV, FOS): 150mg BID+RTV 100mg BID	Compresse: 85mg ; 150mg
Raltegravir (RTG) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 4 settimane (FDA)	Soluzione orale : (≥ 4 settimane e ≥3-25kg): 6mg/kg/dose BID (max 100mg BD) o (3kg): 1ml (20mg) BID, (4-5kg):1.5ml (30mg) BID, (6-7kg):2ml (40mg) BID, (8-10kg):3ml (60mg) BID, (11-13kg): 4ml (80mg) BID, (14-19kg): 5ml (100mg) BID. Compresse masticabili : (11-14kg): 75mg BID, (14-19kg) 100mg BID, (20-27kg): 150mg BID, (28-39kg): 200mg BID, (≥40kg): 300mg BID. Compresse : (≥6 anni e >25kg o ≥12 anni) 400mg BID	Compresse: 400mg Compresse masticabili : 25mg e 100mg Soluzione orale: 20mg/ml NB. Sospensione e le compresse masticabili non sono bio equivalenti alle compresse rivestite .
ELV /COBi + FTC + TDF Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni	Non raccomandato <18 anni >18 anni: 1 compressa QD	Compresse 150/150/200/300mg ELV/COB/FTC/TDF
DTG+ABC+3TC Approvazione EMA/FDA >12 anni	> 12 anni e > 40 kg 1 cp QD	Compresse 50/600/300 mg DTG/ABC/3TC
ELV/COBi+FTC+TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni	Non raccomandato < 12 anni e <35kg ≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Compresse 150/150/200/10 mg ELV/COB/FTC/TAF

In merito ai cambiamenti terapeutici, sono validi gli stessi principi indicati nelle sezioni "Ottimizzazione" e "Fallimenti terapeutici", utilizzando i farmaci disponibili per l'età pediatrica.

Tabella 5 – Effetti metabolici ed eventi avversi associati ai farmaci antiretrovirali [17-21]

EVENTO	FATTORI RISCHIO	TERAPIA	PREVENZIONE	GESTIONE
Osteopenia/osteoporosi	HIV, lipodistrofia, basso BMI, pubertà, scarso esercizio fisico	TDF, IP (LPV/r)	Vit D, Ca	Incrementare esercizio fisico, assicurare apporto di Vit D
-Problemi epatici Iperbilirubinemia indiretta -Iperensione portale non cirrotica	Prolungata esp. a cART	IDV, ATV ddl, d4T		Gestione delle complicanze della ipertensione portale
Dislipidemia	HIV stadio avanzato Fumo, obesità, ipercolesterolemia familiare, ipertensione, scarso esercizio fisico, dieta, sindrome metabolica, lipodistrofia	IP NRTI (d4T) NNRTI (EFV)	Dieta bilanciata Evitare fumo Esercizio fisico	Statine: Lovastatina* Simvastatina* Pravastatina* Atorvastatina* Fluvastatina* Resine: Colestiramina Bloccanti assorbimento di colesterolo: ezetimibe
Insulino-resistenza	Obesità, familiarità per DM, sindrome metabolica, lipodistrofia, alto BMI	d4T, ZDV, ddl LPV/r	Dieta bilanciata Esercizio fisico aerobico Modifica cART	Metformina, unico ipoglicemizzante orale approvato dall'FDA per l'impiego in età pediatrica (in bambini con diabete mellito tipo 2 di età ≥ 10 anni) Considerare l'uso di insulina esogena se i primi tre

				interventi non sono sufficienti.
Sindrome lipodistrofica (lipoatrofia, lipoipertrofia, forma combinata).	Predisposizione genetica, pubertà, durata cART			I dati relativi a prevenzione e trattamento della lipodistrofia in età pediatrica sono ancora poco esaustivi.
Complicanze cardiovascolari	HIV, fumo, obesità, dieta, ipertensione, prolungata esposizione a cART		Dieta bilanciata Evitare fumo	
Nefrolitiasi	Non definiti	ATV	Idratazione Monitorare la creatinina sierica	
Incremento creatinina		DTG, COBI, RPV		
Nefropatia	Terapia prolungata con TDF Razza nera, ispanica HIV stadio avanzato	TDF	Monitorare creatinina, Ca, P urinari e sierici	Considerare cART alternativa a TDF
*Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare: - Lovastatina approvata per bambini ≥ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale. - Atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini > 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).				

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- WHO Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization; 2015. (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html, accessed 30 September 2015).
- Foster C, Bamford A, Turkova A, Welch S, Klein N; PENTA Guidelines Writing Group and PENTA steering committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Med.* 2016 Jul 6. doi: 10.1111/hiv.12399. [Epub ahead of print].
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2233-44.
- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet.* 2003. 362(9396):1605-11.
- HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS.* 2006. 20(9):1289-94.
- Mathwase W, Blanckenberg N, Tudor-Williams G, et al. High frequency of rapid immunological progression in African infants infected in the era of perinatal HIV prophylaxis. *AIDS.* 2007;21(10):1253-61.
- Putthakit T, Saphonn V, Ananworanich J et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:933-41.
- Boyd K, Dunn DT, Castro H. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS.* 2010;24(8):1213-7.
- Dunn D, Woodburn P, Duong T et al. Current CD4 cell count and short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008; 197:398-404.
- Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. March 1, 2016. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.
- PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 11(4):273-83.
- Bamford A1, Turkova A, Lyall H, et al (PENTA Steering Committee). Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med.* 2015 Feb 3.
- Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS.* 2007; 21: 947-955. Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007; 21: 947-955.
- Bergshoeff A, Burger D, Verweij C et al. Plasma pharmacokinetics of once- vs. twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005; 10: 239-246.
- Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics.* 2004 ;5(2):203-11.
- Benson C, Ribaud H, Zheng E et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada, February 2009 [Abstract 721].
- Vigano A, Cerini C, Pattarino G, Fasan S, Zuccotti GV. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected pediatric patients. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010; 9: 431-45.
- McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007;21:921-7.
- Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112:103-9.
- Vigano A, Bedogni G, Cerini C et al. Both HIV infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010;8:411-7.
- V Giacomè, P Nannini, A Viganò et al. Long term renal effect of Tenofovir-Disoproxil-Fumarate in vertically-HIV infected children, adolescents, young adults: a 132-month follow-up study. *Clin Drug Invest* 2015; 35:419-26.

DONNA

Nel mondo oltre il 50% delle persone con infezione da HIV appartiene al genere femminile. In Italia, nel 2014 sono state registrate 752 nuove infezioni da HIV, pari al 20.4% di tutte le nuove segnalazioni, in donne con età media di 36 anni e di cui 56% di nazionalità non italiana. Inoltre su 858 nuovi casi di AIDS, 207 sono stati registrati in donne, il 60% delle quali con età ≥40 anni. [1]. Nella maggior parte dei casi il virus è stato contratto attraverso rapporti eterosessuali, spesso con il proprio partner stabile. Non esistono differenze di genere nella risposta alla terapia antiretrovirale, anche se le donne sembrano apparentemente avvantaggiate perché all'inizio della loro storia di infezione da HIV si presentano con

più basso valore di HIV-RNA. Tuttavia vi sono differenze di genere che penalizzano il sesso femminile per quanto riguarda le condizioni socio-economiche, l'accesso alle cure, gli effetti collaterali con conseguente riduzione dell'aderenza e maggiori tassi di interruzione della terapia. Recentemente è stato dimostrato come una terapia STR sia garanzia di aderenza e quindi risposta virologica nella popolazione femminile, considerata classicamente "difficile" [2]. Nel percorso assistenziale della donna HIV-positiva è pertanto necessario considerare alcuni principali elementi quali 1) Le peculiarità della terapia antiretrovirale (Tab. 1); La tossicità e la comorbidità (Tab. 2); La prevenzione primaria (Tab. 3).

Tabella 1 - La terapia antiretrovirale nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale, la risposta virologica ed immunologica.	[A]	[3-5]
Nelle donne naïve alla terapia antiretrovirale considerare la preferenza di regimi STR con il fine di garantire l'aderenza e la risposta virologica.	[A]	[2; 6-8]
Nella donna naïve alla terapia antiretrovirale, con desiderio di genitorialità utilizzare farmaci con minor rischio teratogeno (Classe B/C secondo FDA).	[AIII]	[9]
Tra gli inibitori dell'integrasi, raltegravir è attualmente il farmaco raccomandato in gravidanza.	[AIII]	[10-11]
Nelle donne che progettano a breve termine una gravidanza non è raccomandato l'utilizzo di efavirenz per il rischio teratogeno del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza.	[AIII]	[12]
Considerare di mantenere efavirenz nel regime antiretrovirale se la gravidanza viene identificata dopo l'8° settimana di gestazione.	[BII]	[13]
Poiché l'aderenza alla cART può ridursi durante il periodo del post-partum, considerare la possibilità di sostituire il regime effettuato durante la gravidanza con un regime STR.	[BII]	[14]
Anche se il loro utilizzo non è più raccomandato in 1° linea terapeutica, nella donna deve essere tenuto presente il rischio di epatotossicità da NVP e di acidosi lattica da AZT, d4t e DDI.	[AIII]	[15-16]
Le donne in terapia antiretrovirale con farmaci che interagiscono con i contraccettivi orali e con gli impianti sottocutanei di levonorgestrel devono usare metodi contraccettivi supplementari per prevenire il concepimento.	[AIII]	[17-19]
Considerare di implementare i programmi di <i>mantenimento in cura</i> per favorire l'aderenza specialmente in donne giovani adulte (<24 anni).	[BIII]	[20-22]

Tabella 2 - La tossicità e la comorbidità nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Iniziare una cART che tenga conto dei potenziali effetti collaterali e tossicità, delle comorbidità e della <i>convenienza</i> del regime in modo da ridurre il rischio di sospensione o mancata aderenza.	[AII]	[5; 22-24]
La funzionalità renale risulta essere più compromessa nella donna. Eseguire il calcolo della Cl creatinina ed esame urine in tutte le donne al momento della diagnosi, prima dell'inizio della terapia e ai controlli annuali; qualora si utilizzino farmaci potenzialmente nefrotossici il controllo deve essere eseguito semestralmente.	[AII] [BII]	[25]
Rispetto alla popolazione generale femminile, analizzando fattori quali menopausa e peso, le donne HIV+ risultano essere a maggior rischio di bassi livelli di densità minerale ossea (BMD) e vitamina D. Controllare la BMD con Densitometria assiale a Raggi X (DEXA), dosaggio vitamina D e PTH in tutte le donne sia naïve che in terapia antiretrovirale, in menopausa e premenopausa con più di un fattore di rischio comuni per osteoporosi.	[A] [A]	[26-27]
Utilizzare i marcatori di turnover osseo (p.e. N-telopeptide ed osteocalcina) ed eventuali algoritmi per predire il rischio di frattura, integrare il dato sensitometrico e monitorare l'andamento dell'osteopenia/osteoporosi.	[B] [AII]	
Nella donna naïve alla cART con osteopenia/osteoporosi e/o problemi renali considerare l'inizio della cART con regimi alternativi a TDF o l'introduzione di TAF.	[B]	[28-29]
In caso di tossicità renale e/o ossea in corso di regimi contenenti TDF considerare la possibilità di introdurre TAF come molecola alternativa.	[B]	[27;30]
La menopausa induce una più rapida progressione della fibrosi epatica e un ridotto outcome della terapia anti HCV. Intensificare i controlli della progressione di HCV nella donna con amenorrea o in procinto di entrare in menopausa. Il trattamento dell'epatite cronica HCV correlata dovrebbe essere effettuato il prima possibile in modo da evitare il periodo relativo all'entrata in menopausa.	[AIII] [CIII] [AIII]	[31]
Utilizzare indicatori quali Therapeutic Drug Monitoring (TDM), laddove è possibile, quando si sospetta la comparsa di eventi avversi, una ridotta compliance, un sospetto di interazioni farmacologiche (es. contraccettivi orali), pubertà o in caso di gravidanza.	[A]	[18,32]

Tabella 3 - La prevenzione primaria nella donna con HIV.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Le donne con HIV mostrano un rischio elevato di sviluppare depressione. Lo screening per la depressione dovrebbe essere inserito tra gli esami di routine soprattutto per la paziente con segni e sintomi di pre o menopausa; programmare interventi di presa in cura della paziente affetta da depressione.	[AII] [AII]	[33-34] [35]
Regimi alternativi a efavirenz dovrebbero essere considerati nella donna con depressione.	[BIII]	

Nella donna HIV+ il rischio di patologie neoplastiche è simile a quella della popolazione generale: la prevenzione e la diagnosi delle patologie tumorali devono riguardare tutte le neoplasie non solo quelle HIV correlate. Eseguire lo screening per il carcinoma della cervice uterina, se possibile con ricerca e genotipizzazione di HPV, in tutte le donne HIV+. Nelle donne fino al compimento del 45° anno di età, è raccomandata la vaccinazione quadrivalente per HPV. Per tutte le ulteriori indicazioni fare riferimento alla sezione "Tumori".	[AI] [AI] [AII]	[36-37] [38]
In considerazione dell'aumentato rischio di accessi tubo-ovarici, infiammazione pelvica con possibile occlusione tubarica bilaterale e relativa infertilità, si raccomanda uno screening per Chlamydia e Mycoplasma.	[AII]	[39]
E' raccomandata la valutazione del rischio sessuale, la diagnosi e la cura delle infezioni genitali per ridurre il rischio di acquisizione delle altre patologie sessualmente trasmesse.	[AI]	[40]
Per le coppie sierodiscordanti con desiderio di genitorialità è raccomandato un adeguato <i>counselling</i> che valuti caso per caso, interventi personalizzati includenti lo screening e il trattamento delle malattie a trasmissione sessuale, l'uso della cART al fine di sopprimere la viremia HIV nel partner infetto, l'uso della profilassi pre-esposizione nel partner HIV-negativo nel caso in cui non si riesca ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale.	[BII]	[41-42]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2014. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanita'. Vol 28- Numero 9-Supplemento 1-2015.
2. Squires K, Kityo C, Hodder S, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*. 2016; (9):e410-20.
3. Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21:835-843.
4. Hodder S, Jayaweera D, Mrus J, et al. On Behalf of the Grace Study group. Efficacy and safety outcomes among treatment-experienced women and men treated with etravirine in gender, race and clinical experience. *AIDS Res HumRetroviruses*. 2012; 28(6):544-51.
5. Greig JM, Anderson J Optimizing antiretroviral therapy for women living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):46-52.
6. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013; Nov 7;369(19):1807-18.
7. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir vs darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014; 383(9936):2222-2231.
8. Ofofokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. AIDS Clinical Trials Group A5257 Team; AIDS Clinical Trials Group A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir vs raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(12):1842-1851.
9. Food and Drug Administration (FDA) Pregnancy Categories. Available at <http://www.fda.gov/>
10. Blonk MI, Colbers APH, Hidalgo-Tenorio C, et al; for the Pharmacokinetics of Newly Developed Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pregnant Women (PANNA) Network. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:809-816.
11. McKeow DA, M. Rosenvinge M, S. Donahy S, et al. High Neonatal concentration of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS*. 2010; 24(15): 2416-8.
12. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 January 2012. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2012. Available at <http://www.APRRegistry.com>
13. Ford N, Mofenson L, Shubber Z et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014 Mar;28 Suppl 2:S123-31.
14. Tyer-Viola LA, Corless IB, Weibel A, et al. International Nursing Network for HIV/AIDS Research. Predictors of medication adherence among HIV-positive women in North America. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43(2):168-78.
15. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al; for the ATHENA cohort study. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):933-940.
16. Lactic Acidosis International Study Group (LAISG). Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(18):2455-2464.
17. Cejtin H. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22:709-39.
18. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park JG, Watts H, Aweeka F, Klingman KL, Cohn SE. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:473-82.
19. Scarsi K, Lamorde M, Darin K et al. Efavirenz but not nevirapine based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrel released from a subdermal contraceptive implant. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19484.
20. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):817-33
21. Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, D'Souza AO, Bennett CL. Single-versus multiple-table HIV regimen: adherence and hospitalization risks. *Am J Manag Care*. 2016; 22 (4):242-8.
22. Clay PG, Nag S, Graham CM and Narayanan s. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Table Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine*. 2015; 94 (42): e1677.
23. Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, et al. Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(4):277-87.
24. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, et al; GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) Study Group. Sex based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:349-57.
25. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A, et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):217-20.
26. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoSOne*. 2013; 2:8(12):e80242.
27. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1242-1251.
28. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015; 385(9987):2606-15.
29. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al; GS-US-2,92-01040111 and Study Team. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72(1):58-64.

30. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 ;16(1):43-52.
31. Gitto S, Karampatou A, Andreone P, Villa EZ. Menopause, and not age, is a critical factor associated with a worse response to antiviral therapy in women affected by chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):e149.
32. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:499–523.
33. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA.* 2001;285:1466-1474.
34. Martinez J, Harper G, Carleton RA, et al. The impact of stigma on medication adherence among HIV-positive adolescent and young adult females and the moderating effects of coping and satisfaction with health care. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:108-15.
35. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 15;143(10):714-21.
36. Lambert M. ACS releases update guidelines on cancer screening. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 571, 576-7.
37. Falter KJ, Frimer M, Lavy D. Human papilloma virus associated cancer as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses. *Rare Tumors.* 2013; 5:93-94
38. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 2014 1;59(1):127-35.
39. Workowski KA, Berman S. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2010; 5:1-110.
40. Cohen MS: Preventing sexual transmission of HIV. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:S287–S292.
41. Del Romero J, Baza MB, Río I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(30):e4398.
42. Safren SA, Mayer KH, Ou SS, McCauley M et al. Adherence to Early Antiretroviral Therapy: Results from HPTN 052, a Phase III, Multinational Randomized Trial of ART to prevent HIV-1 Sexual Transmission in Serodiscordant Couples *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 June 1; 69 (2):234-40.

IMMIGRATO

La stima degli immigrati residenti in Italia è di poco più di 5 milioni di immigrati regolari (circa l'8,2% della popolazione totale residente in Italia) ed una quota variabile, a seconda delle diverse stime, di immigrati irregolari con differenti aree di provenienza [1], culture e tradizioni, tassi di siero-prevalenza, sottotipi di HIV. E' stimato che in Italia l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV sia di circa 19,2 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti con un numero assoluto pari a circa 1000 casi. Quella eterosessuale rappresenta la principale via di trasmissione dell'infezione, in particolare nei migranti provenienti dalle aree dell'Africa Sub-Sahariana [2]. Dati europei mostrano come sia crescente la proporzione di migranti che acquisisce l'infezione successivamente all'arrivo in Europa, secondo i dati dello studio aMASE infatti l'infezione post-migrazione è riscontrata nel 31% dei migranti africani; nel 68% di quelli sud-americani; nel 57% di quelli asiatici e nel 58-69% degli europei [3, 4]. Indipendentemente dal proprio status amministrativo, l'immigrato ha diritto all'accesso alle prestazioni di diagnosi e cura per l'infezione da HIV, in accordo la Legge 40 del 6 marzo 1998 poi confluita nel D.Lgs. n. 286 del 25 luglio 1998 (*Gazzetta Ufficiale* n. 59 del 12 marzo 1998 - Supplemento Ordinario n. 40) e come ribadito nella conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 20 dicembre 2012 sul documento recante: «Indicazioni per la corretta applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria alla popolazione straniera da parte delle Regioni e Province autonome» (GU n.32 del 7-2-2013 - Supplemento Ordinario n. 9). Nonostante ciò l'accesso ai servizi sanitari rimane tutt'oggi limitato e ritardato con conseguente elevato e crescente tasso di late presenters tra i migranti e tardivo inizio della terapia antiretrovirale rispetto alla popolazione nativa in Italia [5]. La terapia dell'infezione da HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi che regolano il trattamento del soggetto autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità possono essere fortemente influenzate anche da alcuni elementi peculiari di natura sociale (accesso alle cure e diagnosi precoce) e comportamentale (aderenza), oltre che inerenti alle caratteristiche virali e genetiche dell'ospite. Un aspetto peculiare che deve essere sempre preso in considerazione è quello relativo al progetto migratorio del paziente che deve iniziare la terapia o già in trattamento. Infatti, la condizione di migrante pone un rischio di non aderenza circa doppio rispetto alla popolazione generale ed alle persone straniere stanziali [6]. Le tabelle che seguono sono intese a fornire le indicazioni principali per una corretta gestione socio-sanitaria del paziente immigrato affetto da infezione da HIV con riferimento a tali fattori.

Tabella 1 - Accesso e diagnosi precoce.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
• Necessità di campagne di informazione e prevenzione "mirate" per facilitare la diagnosi precoce e ridurre il tasso di late presenters	[AII]	[7,8]
• Prevedere la disponibilità di opuscoli informativi multilingua	[AII]	[7]
• Consentire l'accesso precoce ai servizi sanitari per la diagnosi e cura anche alle persone senza permesso di soggiorno come raccomandato dall'Agenzia dell'Unione Europea per i Diritti Fondamentali	[AII]	[3,9]
• Pianificazione di screening per epatiti virali, IST, TB ed altri agenti in rapporto alla provenienza geografica (tripanosomiasi americana, leishmaniasi, HTLV-I, ecc.)	[BIII]	[8,11]

Tabella 2 - Aderenza e qualità della vita.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
<ul style="list-style-type: none"> Utilizzo di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie Programmi di <i>counselling</i> transculturali specifici Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari Terapia semplificata e a mono somministrazione giornaliera Terapia DOT o semi-DOT in contesti specifici: centri di accoglienza, SerT, carcere, sex workers Orari di apertura ambulatori flessibili e strategie per ridurre la perdita al follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> [AIII] [AII] [AIII] [BII] [AII] [BII] 	<ul style="list-style-type: none"> [12] [13] [12] [13,14] [14,15, 16] [12,17]

Tabella 3 - Caratterizzazione HIV/Tipizzazione

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
<ul style="list-style-type: none"> Deve essere eseguita la tipizzazione del virus (HIV-1, HIV-2 ed eventualmente sottotipi, ove possibile) per: <ul style="list-style-type: none"> Valutare l'andamento dell'infezione e la risposta terapeutica; Valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia, che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico; Scegliere i farmaci più efficaci (es. HIV-2 è intrinsecamente resistente agli NNRTI). Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici. 	<ul style="list-style-type: none"> [AII] [BII] 	<ul style="list-style-type: none"> [18,19,20] [21]

Tabella 4 - Tossicità, comorbidità, farmacogenomica.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
<ul style="list-style-type: none"> Tossicità renale (Una grave nefropatia HIV-associata si osserva maggiormente nella popolazione di etnia nera): <ul style="list-style-type: none"> Iniziare precocemente la cART; Effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale, del danno glomerulare e del danno tubulare, in particolare in caso di terapia con tenofovir ; Rischio cardio-vascolare, tossicità metabolica ed ossea. <ul style="list-style-type: none"> La terapia antiretrovirale deve essere impostata valutando i rischi e le comorbidità del paziente immigrato ed i rischi legati all'appartenenza etnica. Il TDM può essere eseguito nei soggetti che riportano tossicità neuropsichica persistente da efavirenz; Il test HLA-B*5701 è consigliato anche per non caucasici prima dell'inizio della terapia con abacavir. 	<ul style="list-style-type: none"> [AI] [AII] [BII] [BI] [AI] 	<ul style="list-style-type: none"> [22] [23] [24,25,26] [27] [28]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Immigrazione. Dossier Statistico 2015. Rapporto UNAR; dalle discriminazioni ai diritti. Edizioni IDOS, Roma.
- Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2014. Volume 28- Numero 9. Supplemento 1. 2015.
- Deblonde J, Sasse A, Del Amo J et al. Restricted access to antiretroviral treatment for undocumented migrants: a bottle neck to control the HIV epidemic in the EU/EEA. *BMC Public Health*. 2015. 15:1228.
- Alvarez-del Arco D, Fakoya I, Monge S et al. HIV acquisition among migrants living in Europe. Results from aMASE. Downloaded from <http://www.amase.eu/wp/it/> on 15/09/2016
- Saracino A, Lorenzini P, Lo Caputo S et al. Increased risk of virologic failure to the first antiretroviral regimen in HIV-infected migrants compared to natives: data from the ICONA cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22, 288e1-288e8.
- Lima V, Fernandes K, Rachlis B et al. Migration adversely affects antiretroviral adherence in a population-based cohort of HIV/AIDS patients. *Soc Sci Med*. 2009 Mar;68(6):1044-9.
- Hernando V, Álvarez-Del Arco D, Alejos B et al. HIV infection in migrant populations in the European Union and European Economic Area in 2007-2012; an epidemic on the move. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Jun 11.
- Santos-Hövenner C, Marcus U, Koschollek C et al. Determinants of HIV, viral hepatitis and STI prevention needs among African migrants in Germany; a cross-sectional survey on knowledge, attitudes and practices. *BMC Public Health*. 2015 Aug 6; 15(1): 753.
- Sulis G, El Hamad I, Fabiani M et al. Clinical and epidemiological features of HIV/AIDS infection among migrants at first access to healthcare services as compared to Italian patients in Italy: a retrospective multicentre study, 2000–2010. *Infection*. 2014. DOI 10.1007/s15010-014-0648-7
- Wagner KS, Lawrence J, Anderson L et al. Migrant health and infectious diseases in the UK: findings from the last 10 years of surveillance. *J Public Health (Oxf)*. 2013 mar 21.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Shepherd BS, Jenkins CA et al. Higher rates of AIDS during the first year of antiretroviral therapy among migrants: the importance of tuberculosis. *AIDS*. 2013;27(8):1321-9.
- Taglieri FM, Colucci A, Barbina D et al. Communication and cultural interaction in health promotion strategies to migrant populations in Italy: the cross-cultural phone counselling experience. *Ann Ist Supr.Sanita* 2013. Vol. 49. No. 2:138-142.
- Sumari-de Boer IM, Sprangers MAG, Prins JM, Nieuwkerk PT. HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to antiretroviral treatment among immigrant and indigenous HIV infected patients. *AIDS Behav*, 2012; 16:1681-9
- Oh DL, Sarafian F, Silvestre A et al. Evaluation of adherence and factors affecting adherence to combination antiretroviral therapy among white, hispanic and black men in the MACS Cohort. *JAIDS*. 2009; 52(2): 290-293
- Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000; 284: 179-180.
16. Prestileo T, Orlando G, Di Lorenzo F et al. Sexually transmitted infections in a cohort of female sex workers in Palermo. *Recenti Prog Med*. 2013;104(12):615-8.
- Saracino A, Tartaglia A, Trillo G et al. Late presentation and loss to follow-up of immigrants newly diagnosed with HIV in the HAART era. *J Immigr Minor Health*. 2013 Aug 14.16. Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13(1): 4.
- Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13(1): 4
- Menéndez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Res*. 2014 Feb;102:70-86.

20. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents – A working group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 9/3/2015.
21. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19 (1): 1-7.
22. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Mar 18.
23. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol.* 2015;4(3):388-95.
24. Salehian B, Bilas J, Bazargan M, Abbasian M. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Nation Med Associat.* 2005; 97(8): 1088-1092.
25. Curtis JR, Smith B, Weaver M et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22(2): 125-131
26. Miller PE, Budoff M, Zikusoka M et al. Comparison of Racial Differences in Plaque Composition and Stenosis Between HIV-Positive and HIV-Negative Men from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Cardiol.* 2014; 6. pii: S0002-9149(14)01115-1.
27. Van Luin M, Gras L, Richter C et al. Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(2):240-245.
28. Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(7):1111-8.

SEZIONE 4

Condizioni Particolari

DETEZIONE

Le persone detenute che nel 2015 sono transitate all'interno degli Istituti penitenziari italiani sono state 99.446. Sulla base di numerosi studi di prevalenza puntuale, si stima possano essere circa 5.000 le persone con infezione da HIV, di cui circa la metà non noti o non dichiaratisi tali ai servizi sanitari penitenziari. Le raccomandazioni 2013 in materia di salute in carcere del Consiglio Europeo ribadiscono come la maggior parte delle persone detenute provengono da situazioni di "disagio" e siano portatori di un maggior numero di patologie rispetto alla popolazione generale.

Per il Sistema Sanitario Nazionale, che dal 2008 ha in carico l'assistenza sanitaria alle persone detenute, la detenzione rappresenta un momento unico per avvicinare ai propri servizi un cluster di persone altrimenti difficilmente raggiungibili sia per problemi legati al possesso dei requisiti formali (permesso di soggiorno, residenza anagrafica), sia per problemi legati a comportamenti sanzionati dal punto di vista legale e/o sociale (consumo di sostanze, prostituzione, assenza di dimora, ecc.). **Pertanto, a causa della promiscuità degli ambienti la detenzione, aumenta ulteriormente il rischio di HIV. W.H.O. raccomanda, infatti, ai Governi dei Paesi di lavorare verso lo sviluppo di strategie non detentive per ridurre il sovraffollamento [1].** Gli orientamenti bioetici e le regole penitenziarie indicate nel corso del 2013 dal Comitato Nazionale di Bioetica e dal Comitato europeo per la Prevenzione della Tortura e delle pene o degradanti (CPT) [2], **inoltre**, come le condizioni in cui si deve svolgere la detenzione non possono prescindere da spazi adeguati, luce diretta e aria fresca igiene dei locali e servizi igienici puliti, abbigliamento e riscaldamento adatti al clima, nutrimento adeguato alle esigenze individuali. Il nuovo programma di salute, "Health 2020" adottato da 53 stati europei ed altri programmi di azione europei indicano come la gestione ed il coordinamento delle risorse destinate all'assistenza sanitaria ed al benessere delle persone detenute siano a totale carico dei governi e, nello specifico, dei Ministeri della Salute.

Epidemiologia e prevenzione – Con il passaggio del 2008 al SSN non sono da allora più disponibili dati inerenti i pazienti HIV detenuti su scala nazionale, fino ad allora resi disponibili dall'Amministrazione Penitenziaria. In studi osservazionali indipendenti condotti dal 2005 al 2015 su campioni significativi di popolazione, la prevalenza appare in lieve riduzione dal 8 al 5% circa attuale, che rappresenta comunque un dato oltre 20 volte superiore a quello rilevato nella popolazione generale. Non sono stati condotti in Italia studi relativi all'incidenza di nuove infezioni e non è quindi noto il tasso di sieroconversione annuo in carcere, pur essendo stati riportati singoli casi di siero-conversione durante detenzioni ininterrotte (dati non pubblicati). Ugualmente è noto come pratiche "a rischio" quali rapporti sessuali non protetti, utilizzo di aghi usati e tatuaggi siano tuttora comuni all'interno delle prigioni. Il tasso di infezione tra le donne detenute (4,2% del totale) è risultato in diverse osservazioni superiore anche del 50% rispetto alla popolazione maschile.

Non si sono osservati variazioni del tasso di prevalenza rispetto all'etnia delle persone studiate e dei Paesi di provenienza. E' necessario disporre di dati epidemiologici ufficiali e certi in base ai quali individuare le criticità sanitarie intramoenia ed allocare gli opportuni interventi. Appare, pertanto, non più differibile la creazione presso l'Istituto Superiore di Sanità di un Osservatorio Nazionale sulla Salute in Carcere, in grado di coordinare i già previsti "Osservatori regionali per la tutela della salute in carcere" fornendo dati epidemiologici aggiornati. Inoltre, secondo i dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control*, gli interventi di prevenzione sulla popolazione "a rischio", in particolar modo in alcuni sottogruppi, appaiono ancora insufficienti, sia a causa di barriere politiche e legislative che dello stigma e discriminazione [3]. In considerazione del fatto che il 40-50% delle nuove infezioni da HIV riguardano

soggetti target ed i loro *partners*, continuano ad essere forti in tutto il mondo le raccomandazioni sugli interventi di prevenzione, quali utilizzo dei preservativi, PrEP, PEP, riduzione del danno, offerta del test e *counselling*, assistenza ed offerta terapeutica [4]. L'offerta del test in Italia è ancora regolata dalla L.135/1990, privilegiando il diritto di tutti i cittadini ad eseguire il test HIV solo dopo aver espresso il proprio assenso (opt-in); peraltro, in studi prevalentemente condotti in USA, è stata dimostrata la fattibilità e l'accettabilità in ambiente penitenziario della strategia dell'offerta del test HIV opt-out [5].

Tabella 1- Interventi per l'assistenza al paziente HIV e per la prevenzione in ambito penitenziario.

ARGOMENTO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Formazione personale sanitario e non	Diverse sono le professionalità sanitarie e non, che hanno un ruolo nel percorso assistenziale delle persone detenute con HIV. Gli Infettivologi Penitenziari, oltre che obiettivi di carattere clinico-assistenziale, hanno una responsabilità medico-legale legata alla compatibilità del proprio assistito con il regime penitenziario.	• Corsi regionali per infettivologi su argomenti specifici di medicina legale e penitenziaria.	[AII]	[6,7]
		• Corsi specifici per medici, psicologi e infermieri penitenziari, organizzati dalle Regioni o dalle singole ASL e coinvolgenti anche Società Scientifiche e il Terzo Settore.	[AII]	[8]
		• Corsi specifici per il personale di Polizia Penitenziaria.	[AIII]	
Offerta del Test HIV	L'offerta del test HIV ai detenuti è insoddisfacente. Lo stigma correlato ancora oggi comporta il rifiuto per paura di essere identificati. Le condizioni psicologiche particolari relative al "trauma da ingresso" in carcere impediscono in quel momento un <i>counselling</i> efficace e l'ottenimento del consenso informato al test. I pazienti non consapevoli della propria sieropositività hanno una probabilità 6 volte superiore di trasmettere l'infezione rispetto ai consapevoli.	• Proposta normativa che preveda la "presa in carico" del detenuto, con l'obbligo per i Servizi Sanitari di offrire, reiteratamente nel tempo, un <i>counselling</i> adeguato e un accesso volontario e libero ai test di screening d'ingresso.	[AIII]	[9]
		• Garantire la reiterazione dell'offerta del test in momenti successivi all'ingresso attraverso una "presa in carico" del paziente che preveda interventi di <i>counselling</i> adeguato e reiterato nel tempo.	[AIII]	[10,11]
		• Formazione specifica per il personale sanitario sull'offerta del test ed adozione di un codice di condotta per il personale sanitario coinvolto.	[BIII]	
Educazione sanitaria della popolazione detenuta	Ogni persona detenuta, indipendentemente dal suo stato sierologico per HIV, deve essere adeguatamente informata riguardo il diritto alla salute e sui servizi esistenti all'interno del carcere e nel territorio dove vive.	• Incontri informativi e formativi di educazione sanitaria periodici all'interno del carcere con personale specializzato ed esperti del terzo settore, anche finalizzati alla acquisizione di comportamenti e tutela della propria e altrui salute.	[AII]	[9]
		• Incontri con <i>peer educator</i> e mediatori culturali ove necessario, appositamente formati.	[AII]	[12]
		• Distribuzione di materiale cartaceo.	[BII]	
		• Colloqui personali con Sanitari.	[BIII]	

Riduzione del danno - Sono presenti in letteratura esperienze in Istituti Penitenziari europei di programmi di prevenzione basati sulla distribuzione di siringhe e aghi sterili per contrastare l'insorgenza di nuove infezioni a trasmissione parenterale (HIV, HCV, HBV) e di profilattici per il contrasto alla trasmissione sessuale. In Spagna la trasmissione di HIV in carcere è passata dallo 0,7% del 2001 allo 0% del 2011 grazie a politiche di riduzione del danno che hanno incluso anche i penitenziari [10]. Le linee Guida WHO 2016 raccomandano, senza limitazione quantitativa e in anonimato, di rendere possibile l'utilizzo di profilattici, anche attraverso distributori automatici di profilattici [1]. L'Ordinamento Penitenziario Italiano attualmente non consente l'ingresso di tali presidi in carcere. Tali strategie appaiono ampiamente condivise tra gli esperti internazionali, ma per introdurle nei penitenziari italiani appare necessario lo sviluppo di sperimentazioni congiuntamente autorizzate dai Ministeri della Giustizia e della Salute, che prevedano le azioni riportate in Tabella e che possano produrre risultati validanti la loro estensione capillare in tale ambito.

		<ul style="list-style-type: none"> • Terapia Direttamente Osservata. • Offerta della terapia con DAA's nei coinfezti HIV/HCV secondo raccomandazioni e in setting specialistici. • Registrazione dell'aderenza. • Elaborare strategie di interventi coordinati tra infettivologo, specialista SerT, psichiatra e psicologo. • Inizio della terapia cART a tutte le persone con infezione da HIV indipendentemente dal numero di cellule T CD4+. Un inizio precoce della terapia HAART potrebbe favorire una presa in carico più rapida ed un avvicinamento al trattamento più consapevole e duraturo per la persona detenuta con infezione da HIV; ridurre la carica virale nella comunità carceraria, potrebbe ridurre l'incidenza dell'infezione sia nel periodo detentivo che in quello immediatamente successivo alla scarcerazione. 	<p>[B]</p> <p>[A]</p> <p>[CII]</p> <p>[AIII]</p> <p>[A]</p>	<p>[1]</p> <p>[21]</p> <p>[22-26]</p>
Continuità terapeutica	E' diritto inalienabile dei pazienti in terapia, la sua prosecuzione al momento del rilascio in libertà o del trasferimento in altro Istituto Penitenziario.	<ul style="list-style-type: none"> • Consegna ai pazienti liberanti di una quantità di farmaco pari alle assunzioni per i sette giorni successivi. • Trasferimento dei farmaci in uso del paziente trasferito all'Istituto che lo riceve. 	<p>[AIII]</p> <p>[AIII]</p>	
Collegamento con i servizi ospedalieri esterni	Oltre il 50 % delle persone in terapia antiretrovirale non si presenta ai servizi territoriali all'uscita dal carcere e cessa di sottoporsi ai controlli e alla terapia antiretrovirale.	L'infettivologo di riferimento è aggiornato ed aderisce ai network di assistenza e continuità terapeutica presenti nel territorio e comunque sempre in condivisione con le esigenze personali e sociali della persona detenuta.	[AII]	[27,28]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. World Health Organization "Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and care for key populations". Update 2016 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations>.
2. Comitato Nazionale di Bioetica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri "La salute dentro le mura" 11/10/2013, pg. 1-27. <http://www.governo.it/bioetica/pdf/6La%20salute%20dentro%20le%20mura.pdf>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. From Dublin to Rome: ten years of responding to HIV in Europe and Central Asia: Stockholm, ECDC;2014 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/dublin-rome-10-years-hiveurope-central-asia.pdf>
4. WHO "Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations", 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294008/>
5. Rumble C, Pevalin DJ, O'Moore É. Routine testing for blood-borne viruses in prisons: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2015. <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/early/2015/07/26/eurpub.ckv133.full.pdf>
6. HIV in prisons. Situation and needs assessment toolkit. UNODC United Nations Office on Drugs and Crime. United Nations publication V.10-54725-July 2010. <http://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/prison-settings.html?ref=menuside>
7. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, Joint United Nations Program on HIV/AIDS. *Interventions to address HIV in prisons: HIV care, treatment and support*. Geneva, World Health Organization, 2007. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595780_eng.pdf
8. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, Starnini G, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *J Med Virol*. 2005;76(3):311-7.
9. Legge 345 del 26 luglio 1975: Art. 11 Ordinamento penitenziario.
10. Hamers and Phillips. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Medicine* 2008;9 (suppl 2):6-12.
11. Fisher et al. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach. *AIDS* 2010;24:1739-1747.
12. Collica-Cox K . Counting Down: HIV Prison-Based Peer Education Programs and Their Connection to Reduced Disciplinary Infractions. *Int J Offender Ther Comp Criminol*. 2013 Jun 11.
13. García EA. The Spanish experience with drugs and HIV/AIDS, prevention, treatment and care in prisons. In: Aromaa K, Viljanen T, eds. *Survey of United Nations and other best practices in the treatment of prisoners in the criminal justice system*. Helsinki, European Institute for Crime Prevention and Control, 2010 (65); 67-75. <http://www.heuni.fi/Etusivu/Publications/1290609815103>
14. WHO - Optimize HIV prevention, diagnosis, treatment and care outcomes. European Action Plan for HIV/AIDS 2012-2015. <http://www.euro.who.int/pubrequest>
15. Krebs CP & Simmons M. Intraprison HIV transmission: an assessment of whether it occurs, how it occurs, and who is at risk. *AIDS Educ Prev*. 2002;14 (5Suppl B):53-64.
16. Jürgens R, Ball A, Verster A. Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):57-66.
17. Rich JD, Di Clemente R et al. Correctional facilities as partners in reducing HIV disparities. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63 Suppl1:S49-53.
18. Marco Mouriño A, Gallego Castellví C et al. Late Diagnosis of HIV Infection among Prisoners. *AIDS Rev*. 2013;15(3):146-51.
19. Babudieri S., Aceti A., D'Offizi G.P., Carbonara S., Starnini G. Directly Observed Therapy to treat HIV Infection in Prisoners. [letter] *JAMA* 2000; 284 (2); 179-80.

20. Meyer JP, Cepeda J, Wu J, Trestman RL, Altice FL and Springer SA Optimization of Human Immunodeficiency Virus Treatment During Incarceration Viral Suppression at the Prison Gate JAMA Intern Med. 2014; 174(5): 721–729.
21. Small W, Wood E, Betteridge G, Montaner J, Kerr T. The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIV-positive injection drug users: a qualitative study. *AIDS Care* 2009; 21(6) 708-14
22. Altice FL, Azbel L, El-Bassel N, et al. HIV and related infections in prisoners 6. The perfect storm: incarceration and multilevel contributors to perpetuating HIV and tuberculosis in eastern Europe and central Asia. *Lancet* 2016; published online July 14.
23. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
24. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization, 2015.
25. Milloy MJ, Montaner JS, Wood E. Incarceration of people living with HIV/AIDS: implications for treatment-as-prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11: 308–16.
26. Rey D. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9: 431–42.
27. Fox AD, Anderson MR, Bartlett G, Valverde J, Starrels JL, Cunningham CO. Health outcomes and retention in care following release from prison for patients of an urban post-incarceration transitions clinic. *J Health Care Poor Underserved* 2014; 25: 1139–52.
28. Koester KA, Morewitz M, Pearson C, et al. Patient navigation facilitates medical and social services engagement among HIV-infected individuals leaving jail and returning to the community. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28: 82–90.

GRAVIDANZA

L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV deve essere prestata da un gruppo multidisciplinare che, oltre all'infettivologo, l'ostetrico e il pediatra, deve avvalersi della collaborazione di altre figure specialistiche. Tra queste, rivestono un ruolo di particolare importanza lo psicologo, l'assistente sociale, gli interpreti o i mediatori culturali ed eventualmente esperti facenti parte di associazioni di persone con HIV [AIII] [1-6]. Il programma di assistenza in gravidanza prevede tre fasi principali: la valutazione pre-concezionale, quella in corso di gravidanza e la valutazione post partum.

Valutazione pre-concezionale in donna HIV negativa con partner HIV positivo

In caso di partner HIV positivo di donna HIV negativa è raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione in caso di viremia HIV rilevabile (>50 copie/mL, in seguito le due espressioni verranno usate indifferentemente) o di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST), sia in termini di protezione dei rapporti, sia di trattamento del partner positivo. In caso di gravidanza si raccomanda la ripetizione del test HIV una volta a trimestre (e comunque prima della 36 settimana) [AIII].

Valutazione pre-concezionale in donna in età fertile con infezione da HIV e con desiderio di maternità

E' necessario discutere gli aspetti legati a:

1. Trasmissione di HIV con particolare riferimento all'accertamento e/o alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto e alla trasmissione verticale; possibilità e rischi legati a una sovra-infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;
2. Infezioni sessualmente trasmissibili, prescrivendo accertamenti mirati;
3. Eventuali coinfezioni, in particolare con virus epatitici.

E' necessario effettuare ricerca di anticorpi anti HIV nei figli precedenti mai testati per HIV [AIII] [1-6].

Nelle Tabelle di seguito riportate vengono descritti gli accertamenti e le misure terapeutiche da effettuare in caso di donna HIV positiva in età fertile.

Tabella 1a - Valutazione infettivologica pre-concezionale in donne con infezione da HIV.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> • Eseguire l'inquadramento clinico, immunologico e virologico per HIV (includere infezioni opportunistiche e relativa profilassi/terapia; cellule T CD4+; HIV RNA e genotipizzazione per mutazioni associate a resistenza); HLA B57 01 se non disponibile. • Informare sullo svolgimento, efficacia, rischi e benefici del trattamento antiretrovirale (cART) al di fuori e in gravidanza; informare sul rischio di cambi di terapia in gravidanza. • Eseguire TORCH (Toxo + Rosolia + Citomegalovirus + Herpes 1-2). • Proporre vaccinazione contro rosolia e varicella in assenza di protezione anticorpale e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma. • Proporre vaccinazioni raccomandate per soggetti HIV+ (vedi capitolo specifico) se non controindicate in epoca peri-concezionale/gravidanza. 	<p>[AIII]</p> <p>[A]</p> <p>[BIII]</p> <p>[AII]/[AI]</p>	<p>[1-6]</p>

Tabella 1b - Valutazione ostetrica pre-concezionale in donne con infezione da HIV.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA).
<ul style="list-style-type: none"> • Discutere aspetti legati alla riproduzione e alla modalità di concepimento. • Valutare l'eventuale necessità di procreazione medica assistita (PMA). • Identificare e correggere eventuali trattamenti controindicati e i fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza. • Informare e proporre interventi su uso di alcol, fumo, sostanze d'abuso. • Prescrivere integratori alimentari (es. acido folico). • Valutare e trattare altre patologie ginecologiche. • Eseguire PAP test e colposcopia ed eventuale ricerca e genotipizzazione HPV. 	[AII]	[1-7]
	[AI]	

Screening al riscontro di gravidanza in donne con infezione da HIV

In caso di donna HIV positiva in gravidanza vanno effettuate le valutazioni riportate in Tabella 1a e 1b, se non eseguite precedentemente.

In caso di sierologia negativa per Toxoplasma e CMV, dovranno essere fornite informazioni comportamentali in modo da ridurre il rischio di contrarre queste infezioni nel corso della gravidanza.

In caso di sierologia negativa per HBV e HAV, dovrà essere consigliata vaccinazione specifica da eseguire dal secondo trimestre di gravidanza.

In caso di HCV positività, non ci sono informazioni disponibili sull'uso in gravidanza dei DAA anti-HCV. La ribavirina è controindicata; interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza [8].

Nel I trimestre o quando possibile, discutere di Diagnosi Prenatale e programmare test di screening non invasivi o test diagnostici invasivi per alterazioni cromosomiche. E' raccomandato eseguire controllo ecografico precoce per datazione gravidanza e programmare controlli ecografici come previsti in gravidanze a rischio.

In caso di indicazione ostetrica all'amniocentesi o di volontà della donna ad effettuarla, è raccomandabile la sua esecuzione in condizioni di soppressione virale [AII] [9].

Monitoraggio dell'infezione da HIV in gravidanza

Le donne HIV positive devono eseguire terapia antiretrovirale [AI] (vedi successivamente).

L'obiettivo della cART è, laddove applicabile, mantenere la viremia di HIV non rilevabile, o raggiungerlo il più rapidamente possibile nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza.

Tabella 2 - Monitoraggio di HIV RNA in gravidanza.

CONDIZIONE	MONITORAGGIO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Se è già in terapia e con viremia < 50 copie/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto. 	[AII]	[1-6] [7, 10]
Se è già in terapia con viremia > 50 copie/mL, o in cambio terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Mensilmente fino a viremia non rilevabile. • Due-quattro settimane dopo il cambio. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane. 	[AII]	[1-6] [10]
Se con inizio della terapia in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> • Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto. 	[AII]	[1-6] [10]

Un'attenzione particolare va posta all'esecuzione di HIV RNA dalla 34-36 settimana di gravidanza fino al parto con la verifica dell'aderenza e di potenziali interazioni farmacologiche; considerare individualmente lo svolgimento di TDM e la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento al fine di raggiungere la non rilevabilità [AII].

In caso di fallimento virologico il trattamento andrà modificato tempestivamente, utilizzando il test di resistenza come criterio guida, per garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto [AIII] (vedi di seguito).

Si consiglia infine uno stretto monitoraggio virologico, inclusa la valutazione della resistenza, nelle donne che hanno assunto in passato terapia antiretrovirale solo in occasione di una precedente gravidanza [CIII].

La determinazione delle cellule T CD4+, già eseguita al momento della diagnosi di infezione da HIV (pre gravidanza o in gravidanza), andrà effettuata ogni trimestre [AIII].

In considerazione del rischio di eventi avversi legati alla gravidanza, agli effetti indipendenti della cART, della eventuale immunoripristinazione e di coinfezioni (in particolare con virus epatitici), particolare attenzione andrà posta nel monitoraggio della funzionalità epatica e renale [AIII]; inoltre è consigliabile esecuzione di test di screening per diabete gestazionale alla 24-28 settimana o in precedenza se la donna è in terapia con IP/r [CIII].

Tabella 3 - Monitoraggio ostetrico durante il secondo/terzo trimestre.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune <i>routine</i> ecografica.	[AII]	[1-7]
• Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica.	[AII]	
• Considerare (nonostante le evidenze non siano univoche) il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine.	[AII]	
• Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permettenti (vedi oltre sezione parto).	[AII]	
• Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo.	[AII]	

Terapia antiretrovirale di combinazione (cART)

L'indicazione al trattamento delle donne in gravidanza non deve discostarsi da quella al di fuori della gravidanza [AIII].

Analogamente agli uomini, le donne HIV positive devono iniziare un regime di terapia antiretrovirale al riscontro della positività per HIV, indipendentemente da conta di cellule T CD4+ e carica virale previa opportuno counseling e test di screening (profilo di resistenza del virus, HLA B57 01) [A] [11]. In caso di riscontro di HIV durante la gravidanza si deve accelerare il più possibile l'iter diagnostico e di counseling nonché l'inizio della terapia.

Gli obiettivi del trattamento sono:

- ✓ Ottenere una soppressione virale stabile (HIV-RNA non rilevabile).
- ✓ Mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza.
- ✓ Realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza.
- ✓ Ottenere HIV-RNA non rilevabile al 3° trimestre, e in particolare a 34-36 settimane e al momento del parto [1-6, 10].

Il Test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in quelle in trattamento con HIV-RNA rilevabile. Laddove i tempi siano limitati va avviata empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali modifiche basati sui risultati del test. Il TDM non è raccomandato di routine; per situazioni particolari in cui può essere indicato si rimanda al capitolo specifico delle linee guida. Solo in caso di tossicità grave si può prendere in considerazione la interruzione della cART, immediata e simultanea di tutti i farmaci. Ove possibile, sospendere per primi i farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI) e continuare gli altri per un periodo sufficiente a garantire copertura antiretrovirale [AII].

Gli schemi terapeutici consigliati si basano su studi clinici effettuati in gravidanza che ne hanno dimostrato l'efficacia (anche a lungo termine), la tossicità accettabile e la facilità nell'uso (una somministrazione al giorno in confronto a due); inoltre sono disponibili dati sulla teratogenicità periodicamente aggiornati e studi di farmacocinetica condotti in gravidanza. Se la situazione viroimmunologica è buona/stabile la donna può proseguire lo schema già in atto al concepimento.

Tabella 4 - Possibili scenari in gravidanza.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:		
• Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione.	[A]	[11]
• La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa.	[AII]	
• In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci (considerare raltegravir); se HIV-RNA > 100.000 copie/mL, raltegravir raccomandato.	[AIII]	[12]
Donne già in trattamento al concepimento:		

<ul style="list-style-type: none"> Rivalutazione tempestiva del trattamento. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio complessivo di malformazioni (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) deve essere continuato. In ogni caso, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche. Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile. Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di T CD4+) proseguire il regime in corso monitorandone l'eventuale tossicità. Per le donne in mono- o duplice terapia con inibitori della proteasi o con altri regimi è raccomandato riportare ad un regime a 3 farmaci. 	[AII] [AIII] [BIII] [AII] [AIII]	[1-6] [13]
---	--	-------------------

Tabella 5a - Come iniziare (Considerazioni sulla scelta dei farmaci/Farmaci consigliati).

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) o due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INT). Lo schema terapeutico alternativo include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI). NRTI raccomandati: tenofovir/emtricitabina (maggiore potenza, entrambi attivi su HBV); possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e se HLA-B-57 01 assente. IP: utilizzare in associazione a booster farmacologico con ritonavir. Raccomandati atazanavir/r o darunavir/r. Per quest'ultimo solo in situazioni particolari considerare la somministrazione due volte al di IP alternativi: lopinavir/r INI: raltegravir. In particolare va utilizzato laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale o in caso di possibile intolleranza/tossicità a regimi comprendenti IP/r. INI alternativi: dolutegravir. NNRTI: efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale. Nevirapina: non iniziare se T CD4+ > 250 cellule/μL o in caso di epatopatia preesistente (aumentato rischio di epatotossicità e rash grave). NNRTI alternativi: rilpivirina. 	[AII] [AII] [BII] [AII] [BII] [AII] [BIII] [AII] [BII]	[1-6] [12,14-18]
Nota: per alcuni farmaci di uso corrente o raccomandati nell'adulto le informazioni d'uso in gravidanza sono insufficienti per consigliarne l'uso come "terapia iniziale": etravirina, maraviroc, elvitegravir+cobicistat, IP/cobicistat, cobicistat, TAF		

Tabella 5b – Considerazioni sulla scelta di farmaci o regimi già in atto al riscontro di gravidanza.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Proseguire la terapia con efavirenz se presentazione dopo le prime sei settimane di sviluppo embrionale Intensificare in caso di duplice o monoterapia con IP; è raccomandato riportare a regimi con 3 farmaci Considerare il proseguimento della terapia con etravirina, maraviroc, elvitegravir/cobicistat, IP/cobicistat, TAF (di cui a tutt'oggi disponibili dati insufficienti sull'uso in gravidanza) in caso di terapia efficace virologicamente già in atto con tali farmaci e di riscontro di gravidanza dopo la 12a settimana di gestazione. 	[AII] [AIII] [CII]	[1-6, 17] [1-3]

Il parto

Tabella 6 - Modalità di parto.

GESTIONE INFETTIVOLOGICA E OSTETRICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<p>Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: - Parto vaginale se HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) e cellule T CD4+ >200 cell/μL da almeno 4 settimane e se le condizioni ostetriche lo consentono.</p> <p>Evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). Evitare l'episiotomia di routine e limitare l'utilizzo di ventosa ostetrica.</p> <p>Non controindicazione al parto vaginale in caso di coinfezione HIV/HCV.</p> <p>Aspetti terapeutici: - Per le donne già in trattamento antiretrovirale e con RNA stabilmente non rilevabile la aggiunta di zidovudina ev intrapartum al regime in corso non è raccomandata. - Se HIV-RNA rilevabile, raccomandata zidovudina in infusione ev proseguendo i restanti farmaci antepartum secondo gli orari previsti, compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione e potenziale selezione di ceppi resistenti nella madre</p>	[A] [AIII] [AIII] [AII] [A] [B]	[1-6] [7] [19]
<p>Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL: Modalità del parto: - Taglio cesareo</p> <p>Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare cART (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate "residui terapeutici" a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Taglio cesareo elettivo. Consulenza del neonatologo per definizione proflassi neonatale.</p>	[AII] [AIII]	[1-6] [12,19-20]

- Donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare cART. In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev. Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.	[AII]	
	[AII]	

Tabella 7- Rottura prematura membrane (PROM).

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
PROM ≥ 37sett. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.	[AIII]	[1-7]
PROM 34-37 sett. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale >50 copie/m: esecuzione di taglio cesareo urgente.		[22]
PROM <34 sett. - Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo. In caso di insorgenza di travaglio >34 - <37sett. a membrane integre: - Valutazione multidisciplinare del timing e modalità del parto.		
NB: Consigliata profilassi antibiotica perioperatoria in caso di taglio cesareo, rottura prematura delle membrane e parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.		

Valutazione postpartum

Tabella 8- Valutazione postpartum.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Trattamento - Visto il criterio generale di raccomandazione della cART in tutte le persone con HIV adulte va sempre raccomandata la prosecuzione del trattamento nel <i>post-partum</i> (vedi i regimi raccomandati per l'inizio della cART, Tabella 2 a)	[A]	[11]
Allattamento Evitare l'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.	[A]	[1-6] [23]
Contracezione Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.	[AII]	[1-6]
Vaccinazioni Vaccinazione anti-rosolia e anti varicella, anti epatite B se non protetta nelle donne suscettibili.	[AIII]	[1]

La profilassi post-natale nel neonato

La profilassi con antiretrovirali nel neonato, insieme alla proscrizione dell'allattamento al seno, ha costituito un elemento essenziale nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV dalla pubblicazione dell'ACTG 076 negli anni '90; vari aspetti sono attualmente in discussione per la sempre maggiore efficacia della cART eseguita nella donna in gravidanza.

La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi: HIV-DNA PCR, che costituisce il test di riferimento, oppure se non disponibile HIV RNA PCR. I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti alla nascita (o comunque prima possibile), ad un mese di vita, ad un'età compresa fra due e tre mesi.

L'esclusione dell'infezione da HIV si basa su almeno due test virologici negativi nei primi 6 mesi di vita, oppure su due test sierologici per anti HIV eseguiti dopo i sei mesi di vita o tra i 12-18 mesi [AII].

Tabella 9- Profilassi neonatale.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Lo schema base (ACTG 076) prevede sei settimane di zidovudina per os (Iniziare quanto prima possibile, preferibilmente entro 48-72 ore dalla nascita).	[A]	[1-6,24]
Si consiglia riduzione a 4 settimane per neonati da madre che ha svolto terapia di combinazione con stabile soppressione virologica in gravidanza.	[AII]	[25-27]
Alcuni esperti suggeriscono in tale condizione virologica di non effettuare alcuna profilassi sia che la donna abbia espletato il parto tramite TC o per via vaginale.	[CIII]	
Situazioni particolari che possono richiedere individualizzazione del regime (definire con infettivologo pediatra con esperienza nel trattamento di neonati con HIV):	[AII]	
<ul style="list-style-type: none"> Neonati da madre con cART in gravidanza ma con carica virale prepartum rilevata: raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione. Tali schemi di combinazione includono zidovudina, lamivudina e nevirapina (o lopinavir/ritonavir). La durata di tale terapia dovrebbe essere di 4 settimane. Neonati da madre portatrice di ceppi farmacoresistenti (considerare il genotipo materno di resistenza nella selezione del regime) e consultare infettivologo pediatra esperto. Neonati da madre senza alcuna terapia prima del parto: raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione. Tali schemi di combinazione includono zidovudina, lamivudina e nevirapina (o lopinavir/ritonavir). La durata di tale terapia dovrebbe proseguire fino a 4 settimane. Dopo la sospensione della cART monitorare il neonato per escludere in modo definitivo l'infezione. 		

Dato il rischio atteso di trasmissione verticale di HIV, la profilassi anti *Pneumocystis* è consigliata solo nei bambini a maggior rischio di trasmissione dell'infezione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines> (Last updated June 7, 2016; last reviewed: June 7, 2016).
2. EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines. version 8.0 June 2016.
3. British HIV Association (BHIVA): Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012, Available at: <http://www.bhiva.org/PregnantWomen2012> (2014 interim review).
4. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2016, 316(2):191-210.
5. Rimawi BH, Haddad L, Badell ML, et al. Management of HIV infection during pregnancy in the United States: updated evidence-based recommendations and future potential practices. *Infect Dis Obstet and Gynecol*, 2016, <http://dx.doi.org>
6. Mandelbrot L, Berrèbi A, Matheron S, et al. HIV and Pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Jun 16. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.01.006
7. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20. Date published: November 2010. Date Revised: September 2011. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf.
8. Monitoring patients who are starting Hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. AASLD and IDSA, sept 2016 version, <http://www.hcvguidelines.org>
9. Simões M, Marques C, Gonçalves A, et al. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 914272. doi: 10.1155/2013/914272. Epub 2013 Jul 21.
10. Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 2012, 26: 1095–1103.
11. The INSIGHT START Study Group Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807
12. Nobrega I, Travassos AG, Hagiuhara T, et al. Use of raltegravir in late-presenting, HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Nov;29(11):1451-4.
13. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 Jan 1989 - 31 January 2016. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2016. Available at: <http://www.apregistry.com/forms/exec-summary.pdf>.
14. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
15. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs* 2013; 73: 229-47.
16. Rahangdale L, Cates J, Potter J, et al, and HOPES (HIV OB Pregnancy Education Study) Group. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):385.e1-7.
17. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25: 2301–2304
18. Ford N, Calmy A, Adrienx-Meyer I et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1135-1143.
19. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, et al. Missed Opportunities Among HIV-Positive Women to Control Viral Replication During Pregnancy and to Have a Vaginal Delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:58-65.
20. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. pii: S0002-9378(13)00629-7.
21. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 903-14.
22. Townsend C, Harding K, Peters H, et al. Ruptured membranes and risk of vertical transmission in women with HIV. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jun;99 Suppl 1:A4. doi: 10.1136/archdischild-2014-306576.10
23. Committee on Pediatric Aids. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics*. 2013; 131: 391-6.
24. WHO. Consolidated Guidelines on the Use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach. 2nd edition. – June 2016.
25. J. Neubert, M. Pfeffer, A. Borkhardt et al., "Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral Zidovudine," *BMC Pregnancy and Childbirth*, vol. 13, article 22, 2013.
26. W. Ferguson, M. Goode, A. Walsh, P. Gavin, and K. Butler, "Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 30, no. 5, pp. 408–412, 2011.
27. K. Nielsen-Saines, D. H. Watts, V. G. Veloso et al., Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection., *NEJM* 2012; 366, 25, 2368–2379.

ABUSO DI SOSTANZE

L'utilizzo di sostanze stupefacenti per via iniettiva non rappresenta più la modalità primaria di acquisizione dell'infezione da HIV in Italia. All'utilizzo per via parenterale, oggi pur tuttavia in ripresa soprattutto per le sostanze ricreative (*chem sex/party drugs*), si è andato sostituendo l'uso non iniettivo che si associa da una parte a un aumentato rischio di acquisizione di HIV tramite comportamenti sessuali a rischio e successivamente alla compromissione dell'aderenza in caso di necessità di terapia (PreP o cART).

Il *testing* e il *counseling* mantengono un ruolo fondamentale nei servizi per le tossicodipendenze perché è sempre elevata la percentuale di consumatori per via iniettiva che arriva tardivamente alla diagnosi. Varie condizioni o comportamenti correlati alla dipendenza attiva/alcolismo compromettono la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e ne complicano la gestione terapeutica, tra cui: comorbidità, interazioni farmacologiche, maggior vulnerabilità e disagio sociale, disoccupazione, detenzione, mancanza di fissa dimora. Alcune di queste spesso permangono anche nelle persone che hanno abbandonato completamente l'utilizzo di stupefacenti.

Tabella 1 - Raccomandazioni specifiche.

AZIONI-INDICAZIONI	MOTIVAZIONI-OBIETTIVI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Promuovere attivamente lo <i>screening</i> e l'accesso precoce alle cure. Attivare tutti i percorsi di sostegno e favorire schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali semplificati.	<ul style="list-style-type: none"> Per ridurre le presentazioni tardive e la diffusione dell'infezione Per migliorare l'aderenza alla cART Per favorire il mantenimento in terapia. 	[AII] [AII]	[1] [2-4]
Differire l'inizio della cART, se possibile, dopo la "stabilizzazione" (termine da non intendersi in senso viro-immunologico) del paziente. Il differire la terapia deve comunque essere valutato in una prospettiva di costo-beneficio, visto il dimostrato vantaggio dell'inizio precoce del trattamento. Considerando quanto sopra, per l'indicazione al trattamento si rimanda alle parti generali delle presenti LG.	<ul style="list-style-type: none"> L'abuso alcolico ha conseguenze negative sull'aderenza al trattamento antiretrovirale e su una più rapida progressione della malattia La terapia di mantenimento con metadone si associa a un più precoce accesso al trattamento, a una minor interruzione di cART ed a una maggior soppressione di HIV-RNA plasmatico nei pazienti con problemi di dipendenza. L'aderenza alla terapia sembra proporzionale alla dose di metadone assunta Nel paziente, che ha superato problematiche di dipendenza, o in trattamento con farmaci sostitutivi, l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di altri pazienti senza problemi di abuso di sostanze. Il rischio di sviluppare resistenza e fallimento virologico non si differenzia significativamente tra pazienti con problemi di uso di sostanze e non. 	[AII] [AII] [BII] [AII] [AI]	[5-6] [7-9] [10] [11,12] [13]
Porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare tra le sostanze d'abuso e ricreative, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci e la cART.	Per evitare reazioni indesiderate, anche gravi, come: <ul style="list-style-type: none"> Allungamento dell'intervallo QT (con rischio di aritmie anche fatali); Sindromi d'astinenza e/o overdose. 	[AII] [AIII]	[14-16]

Tabella 2 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso.

SOSTANZE	INTERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cannabis e derivati	<ul style="list-style-type: none"> Non provocano significativi effetti sul metabolismo degli RTI. Al contrario, gli IP e COBI possono interferire con il metabolismo della cannabis e aumentare il rischio di tossicità. La marijuana riduce del 60% le concentrazioni di ATV (con e senza RTV). 	[17]
3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA o Ecstasy), amfetamine, metanfetamine, mefedrone, gammaidrossibutirrato (GHB)	<ul style="list-style-type: none"> Gli IP, in particolare RTV, ne aumentano da 3 a 10 volte le concentrazioni ematiche causando overdose. Moderato incremento delle concentrazioni di metanfetamina in cristalli, MDMA, GHB e mefedrone con COBI. In combinazione con SQV/r l'associazione GHB e MDMA può essere fatale. 	[18-22]
Cocaina	<ul style="list-style-type: none"> RTV, COBI, EFV e NVP possono aumentare la tossicità della cocaina (aritmie, convulsioni, tossicità epatica). Può aumentare l'escrezione di ABC con conseguenti livelli sub-terapeutici di ABC. 	[7,17]
Ketamina, fentanil, ossicodone	<ul style="list-style-type: none"> La combinazione di ketamina e RTV può causare epatotossicità. RTV ed EFV aumentano la tossicità della ketamina. RTV e COBI possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di ossicodone e fentanil: può essere necessaria una riduzione del dosaggio dei due analgesici. 	[23] [24] [25,26]
Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5	<ul style="list-style-type: none"> RTV causa un aumento delle concentrazioni di sildenafil (500 mg BID, AUC 1000%), tadalafil (200 mg BID, AUC 124%), avanafil (600 mg BID, AUC 13 volte) e vardenafil (600 mg BID, AUC 49 volte) che si somma alle interazioni già citate con RTV e le altre sostanze ricreative. Potenziale aumento delle concentrazioni di avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil con COBI. Avanafil è controindicato con COBI, RTV e gli NNRTI. ETV riduce le concentrazioni di sildenafil, tadalafil e vardenafil. 	[21,22] [27]
Opiacei naturali	<ul style="list-style-type: none"> Non sono segnalati effetti clinicamente rilevanti. 	[18]
Etanolo	<ul style="list-style-type: none"> La concomitante assunzione in corso di un regime terapeutico contenente ABC comporta un aumento del 40% della AUC di ABC. L'abuso alcolico in presenza di un regime contenente NVP può aumentare l'epatotossicità di NVP, in modo particolare se vi è coinfezione con virus epatitici. L'abuso alcolico in presenza di regimi contenenti IP è associato a fibrosi epatica anche in assenza di coinfezione con virus C. Risultati contrastanti tra consumo cronico di alcool e riduzione delle concentrazioni ematiche di IP, NNRTI e EVG/COBI. 	[28] [29] [30] [14,31]
Benzodiazepine	<ul style="list-style-type: none"> Midazolam per via orale e triazolam sono controindicati con EFV, IP e EVG/COBI. Midazolam per via parenterale come singola dose per sedazione può essere utilizzato con precauzione in monitoraggio. 	[15,19]

	<ul style="list-style-type: none"> • ETV aumenta le concentrazioni di diazepam. • IP e COBI aumentano le concentrazioni delle benzodiazepine con possibile aumentata o prolungata sedazione. • Con gli IP e COBI è preferibile utilizzare lorazepam, oxazepam, and temazepam (in quanto principalmente glucuronidati) con stretto monitoraggio di tossicità (specialmente per ATV) e efficacia. • IP e COBI aumentano le concentrazioni di zolpidem. Iniziare zolpidem a basso dosaggio; può essere necessario ridurre le concentrazioni. 	
--	---	--

Tabella 3 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci sostitutivi/antagonisti.

FARMACI	INTERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Metadone	<ul style="list-style-type: none"> • Gli NRTI non interferiscono con il metabolismo del metadone. • Viceversa il metadone aumenta del 40% l'AUC della ZDV. • ABC aumenta la clearance del metadone del 22%; non necessario aggiustamento dose. • Non ci sono interazioni con ddl (capsule), 3TC e TDF. • EFV e NVP riducono il livello plasmatico di metadone (oltre il 40%), con il rischio di sindrome d'astinenza (consigliato aumento medio del dosaggio di metadone di circa il 20%). • ETV non richiede variazioni del metadone. • RPV riduce l'AUC di metadone del 22%; non necessario modificare il dosaggio ma monitorare gli eventuali sintomi di astinenza. • Molti IP (APV, fAPV, LPV, RTV, TPV, e DRV) provocano riduzione talora significativa dei livelli di metadone con possibili sintomi da astinenza. Consigliato un attento monitoraggio clinico. • Non ci sono interazioni di rilievo con ATV. • Il metadone non altera i livelli plasmatici di NNRTI e IP. • Gli INI non influiscono significativamente sulla farmacocinetica di metadone. • Su base teorica non sono attese interazioni significative tra COBI (cosomministrato con ATV o DRV) e metadone. In mancanza di studi clinici ad hoc, si consiglia comunque un attento monitoraggio clinico. • Nei pazienti HIV pare essere attenuata l'interazione farmacocinetica tra metadone e cocaina. 	<p>[32] [32] [15] [33] [34] [15,35] [11,36] [15] [37] [15,16] [15] [38]</p>
Buprenorfina	<ul style="list-style-type: none"> • EFV ed ETV riducono la concentrazione di buprenorfina e norbuprenorfina, senza tuttavia condurre ad alcun sintomo da astinenza. • ATV con RTV aumenta le concentrazioni di buprenorfina del 66%. Si raccomanda di iniziare la terapia con buprenorfina a basse dosi. • ATV senza RTV aumenta le concentrazioni di buprenorfina più del 90%. Si raccomanda di non somministrare buprenorfina con ATV senza RTV. • Su base teorica ATV/COBI e DRV/COBI possono aumentare le concentrazioni di buprenorfina; si raccomanda di iniziare la terapia con buprenorfina a base dosi e un attento monitoraggio clinico. Può essere necessaria una riduzione del dosaggio. • EVG/COBI aumenta le concentrazioni di buprenorfina del 35%; non richiesta modifica del dosaggio. 	<p>[15,39] [15,40,41] [15,42]</p>
Disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> • Va usata cautela se somministrato in corso di terapie con formulazioni liquide contenenti alcol (RTV, LPV/r), che potrebbero alterarne l'efficacia. • EFV aumenta l'efficacia di disulfiram mentre ATV può ridurne significativamente l'efficacia. 	[43]

I clinici dovranno sempre più familiarizzare con le interazioni farmacologiche ed essere in grado di riconoscerle e gestirle qualora si presentino. Sono comunque necessari ulteriori studi di farmacologia per differenziare i diversi gruppi etnici e verificare le interazioni nei casi di uso di multiple terapie concomitanti, come spesso si verifica nei pazienti ivi considerati.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Hall HI, Halverson J, Wilson DP, Suligoi B, Diez M, Le Vu S, Tang T, McDonald A, Camoni L, Semaille C, Archibald C. Late diagnosis and entry to care after diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a country comparison. *PLoS One* 2013;8:e77763.
- Aletraris L, Roman PM. Provision of onsite HIV Services in Substance Use Disorder Treatment Programs: A Longitudinal Analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2015;57:1-8.
- Drainoni ML, Farrell C, Sorensen-Alawad A, Palmisano JN, Chaisson C and Walley AY. Patient Perspectives of an Integrated Program of Medical Care and Substance Use Treatment AIDS Patient Care and STDs 2014;28:71-81
- MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, Kimberl J, Pharrise A, Hopef V, Taylorh A, Royc K, Aspinalli E, Goldbergc D, Rhodesf T, Hedrichj D, Salminene M, Hickmana M, Hutchinson SJ. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. *International Journal of Drug Policy* 2014;25:34-52.
- Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:511-518.
- Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7:226-233.
- Reddon H, Milloy MJ, Simo A, Montaner J, Wood E, Kerr T. Methadone maintenance therapy decreases the rate of antiretroviral therapy discontinuation among HIV-positive illicit drug users. *AIDS Behav* 2014;18:740-746.
- Gardner LI, Marks G, Strathdee SA, Loughlin AM, Del Rio C, Kerndt P, et al. Faster entry into HIV care among HIV-infected drug users who had been in drug-use treatment programs. *Drug Alcohol Depend* 2016;165:15-21.**
- Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Hoyt G, Washington C, Grebler T, Welles B, Merely C. Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:503-509.**
- Lappalainen L, Noland S, Dobrer S, Puscas C, Montaner J, Ahamad K, Donf H, Kerr T, Wood E, Milloy MJ. Dose-response relationship between methadone dose and adherence to antiretroviral therapy among HIV positive people who use illicit opioids. *Addiction* 2014;110:1330-1339.
- Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000;14:151-155.
- Nosyk B, Min JE, Colley G, Lima VD, Yip B, Milloy MJS, Wood E, Montaner JSG The causal effect of opioid substitution treatment on HAART medication refill adherence *AIDS* 2015;29:965-973.

13. Werb D, Mills EJ, Montaner JS, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:464-469.
14. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:249-269.
15. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S and Gillessen A. Drug-Drug Interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution Therapy. *Ann Pharmacother* 2015;49:796-807.
16. Kumar S , Rao P , Ravindra E and Kumar A Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015;11:343-355.
17. Valerie A. Gruber, Elinore F. McCance-Katz. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications: *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:152-160.
18. Wynn GH, Cozza KL, Zapor MJ, Wortmann GW, Armstrong SC. Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics* 2005;46:79-87.
19. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo R, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 2015, 29:1585-1592.
20. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Lifethreatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999;159:2221-2224.
21. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. *Ann Pharmacother* 2004;38:1024-1030.
22. Urbina A, Faragon J. Recreational drugs and HIV antiretrovirals. A guide to interactions for clinicians. 2014. Available at: <http://www.aidssetc.org/>.
23. Zhou J, Shaw SG, Gilleece Y. Dilated common bile duct and deranged liver function tests associated with ketamine use in two HIV-positive MSM. *J STD AIDS* 2013;24:667-669.
24. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002;36:1598-613.
25. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999;91:681-5.
26. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:977-85.
27. Kakuda TN(1), Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:25-39.
28. McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1686-1690.
29. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Exp Rev Clin Pharm* 2008;1:115-127.
30. Bilal U, Lau B, Lazo M, McCaul ME, Hutton HE, Sulkowski MS, Moore RD, Chander G. Interaction between alcohol consumption patterns, antiretroviral therapy type, and liver fibrosis in persons living with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30:200-207.
31. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey PM. Interactions between alcohol and the antiretroviral medications ritonavir or efavirenz. *J Addict Med* 2013;7:264-270.
32. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland GH. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-443.
33. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:241-248.
34. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-1597.
35. Scholler-Gyure M, van den Brink W, Kakuda TN, Woodfall B, De Smedt G, Vanaken H, Stevens T, Peeters M, Vandermeulen K, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008;48:322-329.
36. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Vandevoorde A, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RM. The effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of methadone in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2013;54:133-140.
37. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, Agarwala S, Daley L, Child M, Shi J, Wang Y, O'Mara E. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005;19:1635-1641.
38. Tetrault J, McCance-Katz EF, Moody DE, Fiellin D, Lruie BS, Dlnh AT, Fiellin L. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection *J Substance Abuse Treat* 2015;51:70-74.
39. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Smith P, Ogundele A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(suppl 4): S224-S234.
40. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, Pade P, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007;91:269-278.
41. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS* 2006; 20:783-784.
42. Bruce RD, Winkle P, Custodio JM, Wei LX, Rhee MS, Kearney BP, Ramanathan S, Friedland GH. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between buprenorphine/naloxone and elvitegravir/cobicistat in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:480-484.
43. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum P, Ma Q, DiFrancesco R, Hochreiter J, Wallace PK, Faiman MD, Morse GD. Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: Efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism. *Am J Addict* 2014;23:137-144.

SEZIONE 5

Situazioni Specifiche

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Criteria per l'offerta

La profilassi post-esposizione (PPE) con combinazione di antiretrovirali (cART) è ormai parte integrante del complesso di misure disponibili per ridurre il rischio di infezione da HIV [1].

In generale il rischio di trasmissione di HIV in seguito ad una singola esposizione ad una fonte con infezione accertata è in media dello 0.3-0.5%. Alcune circostanze o fattori ne determinano un aumento, altre una riduzione.

In considerazione della molteplicità dei fattori – legati all'esposizione, alla fonte e all'esposto – che concorrono alla determinazione del rischio nel singolo caso (a titolo esemplificativo, per le esposizioni occupazionali, profondità della lesione, dispositivi di barriera; per le esposizioni sessuali, presenza di sangue, infezioni a trasmissione sessuale -IST, circoncisione), si raccomanda in ogni caso la valutazione di un esperto. In particolare, la probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.

In caso di paziente-fonte in cART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL nel plasma da almeno 6 mesi e non affetto da IST, la trasmissione di HIV per via sessuale al partner non infetto e a sua volta non affetto da IST è ritenuta altamente improbabile. I risultati pubblicati dello studio osservazionale PARTNER confermano l'assenza di casi di trasmissione in coppie sierodiscordanti che riportassero rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico, nelle quali il partner HIV positivo fosse in terapia e con carica virale inferiore alle 200 copie/mL: il limite superiore di confidenza al 95% è di 0.3 per 100 anni-coppia di follow-up, di 0.71 limitatamente ai rapporti anali, e di 2.23 per i rapporti anali recettivi con eiaculazione sul totale della popolazione [2]. Quanto osservato è stato ulteriormente supportato dai risultati finali dello studio HPTN 052 che confermano come nessuna trasmissione di HIV si sia verificata in tutto il periodo di studio da partner HIV positivi che fossero in terapia con carica virale inferiore alle 200 copie/mL [3].

In base a tali considerazioni la PPE non è più raccomandata in caso di paziente fonte con viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/mL negli ultimi mesi. In caso di rapporto anale ricettivo con eiaculazione, si raccomanda di verificare il livello di viremia della fonte al momento dell'esposizione; in questi casi la PPE deve essere iniziata in attesa del risultato ed eventualmente interrotta in caso di viremia inferiore alle 200 copie/mL.

In caso di esposizione occupazionale a sangue di paziente fonte con viremia non rilevabile negli ultimi mesi, la soppressione virologica riflette il livello di virus libero nel sangue periferico, mentre HIV persiste nelle cellule latentemente infettate. La trasmissione di HIV associato a cellule è possibile [4], ma non vi sono dati sul verificarsi di questa evenienza in presenza di antiretrovirali [5]. Si raccomanda di verificare il livello di viremia della fonte al momento dell'esposizione, iniziando la PPE in attesa del risultato. Peraltro, trattandosi di un rischio di trasmissione teorico senza alcuna evidenza diretta, la PPE può essere offerta a coloro che sono preoccupati del rischio potenziale, ma non è più raccomandata.

Sempre per quanto riguarda gli individui in cART con soppressione virologica, il ruolo delle IST nell'incrementare il rischio di trasmissione determinando un aumento della viremia è ancora incerto: in una recente meta-analisi, i dati disponibili suggeriscono che l'effetto medio di una co-infezione con IST sulla carica virale negli individui in ART sia meno di 1 log₁₀ di differenza (0.11 log; intervallo di confidenza al 95% -0.62-0.83), e che sia quindi improbabile una diminuzione dell'efficacia del trattamento come prevenzione. Va comunque evidenziato che non ci sono dati sufficienti per escludere la possibilità che particolari IST rappresentino una minaccia più grande [6]. È comunque sempre opportuno indagare e trattare le IST in entrambi i partner, ove possibile, indipendentemente dal sierostato e dalla carica virale. La PPE rappresenta, infatti, una importante occasione di prevenzione, per la possibilità di proporre l'effettuazione di test di screening per HIV, IST ed epatite, la somministrazione di eventuali terapie e vaccinazioni, e per identificare le persone a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV; per queste persone, la PPE dopo un evento specifico può costituire una porta di accesso alla Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) nel caso in cui si evidenzino un rischio sostanziale di esposizione ricorrente ad HIV sulla base dei comportamenti sessuali o iniettivi riferiti [7].

L'offerta della PPE è **raccomandata** in caso di:

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE	RISCHIO MEDIO (IC 95%) o MEDIANO (%; INTERVALLO) PER SINGOLA ESPOSIZIONE AD HIV ACCERTATO	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Occupazionale			
Puntura con ago usato in vena o arteria. Lesione profonda con ago non usato in vena o arteria, o tagliente solido, visibilmente contaminati da sangue.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV non noto, in attesa del risultato; HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Che rifiuta di sottoporsi a test. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.25% (IC 95% 0.12-0.47) Il rischio può aumentare fino a 10 volte a seconda dell'inoculo e della contagiosità della fonte. 	[4,5,8,9,10] [10]
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.09% (IC 95% 0.006-0.50) 	[4,5,8]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Colture, sospensioni concentrate di HIV. 		[11-12]

modalità.			
Non occupazionale			
Rapporto recettivo anale con o senza eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale con eiaculazione interna: 1.43 (0.042–3.0%) Anale senza eiaculazione interna: 0.65% (IC 95% 0.15–1.53) 	[13] [13]
Rapporto recettivo vaginale con o senza eiaculazione interna, orale (fare una fellatio) con eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaginale con eiaculazione interna: 0.1 (0.004–0.32%) Vaginale senza eiaculazione interna: NA <p>Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di terapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> IST ulcerativa: 0-0041 Non IST ulcerativa: 0-0011 RNA<1700 cp/mL: 0-0001 RNA>38500 cp/mL: 0-0023 +log₁₀ RNA: RR 2.89 <p>Fattori relativi all'esposta HIV-</p> <ul style="list-style-type: none"> IST -HSV2: RR 2.14 IST -T. vaginalis: RR 2.57 IST ulcerativa: RR 2.65 cervicite, vaginite: RR 3.63 <ul style="list-style-type: none"> Orale: 0.02 (0–0.04%) 	[13] [13] [3], 14] [15] [15] [13]
Rapporto insertivo anale o vaginale.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale 0.06 (0.06–0.065%) <p>Fattori relativi all'esposto HIV-</p> <ul style="list-style-type: none"> Circonciso: 0.11% (IC 95% 0.02–0.24) Non circonciso: 0.62% (IC 95% 0.07–1.68) <ul style="list-style-type: none"> Vaginale 0.082 (0.011–0.38%) <p>Fattori relativi all'esposto HIV-</p> <ul style="list-style-type: none"> Circonciso: RR 0.53 <p>Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di terapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> IST ulcerativa: 0-0041 Non IST ulcerativa: 0-0011 RNA<1700 cp/mL: 0-0001 RNA>38500 cp/mL: 0-0023 +log₁₀ RNA: RR 2.89 	[13] [13] [15] [3], 14] [15]
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di sostanze stupefacenti.	<ul style="list-style-type: none"> A prescindere dallo stato sierologico della fonte. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.8 (0.63-2.4%) 	[16]
NB: Le probabilità di infezione per esposizione sessuale si riferiscono a rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico; si assume che le probabilità in seguito a protezione inefficace (rottura, scivolamento del preservativo) siano simili.			

L'offerta della PPE non è raccomandata in caso di:

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE
Rapporto vaginale recettivo o insertivo, orale (fare una fellatio)*, con o senza eiaculazione interna.	HIV+ con viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/mL negli ultimi mesi.
Rapporto insertivo anale.	Indipendentemente dallo stato sierologico della fonte.
Rapporto orale vaginale (cunnilingus) sia fatto che ricevuto.	
Persone che ricevono la fellatio, con o senza eiaculazione interna.	
Altre modalità di esposizione sessuale quali i rapporti non penetrativi (p.es. petting).	
Puntura con ago abbandonato/da strada	
* per quanto riguarda il rapporto oro-ale, non sono disponibili sufficienti dati di letteratura e pertanto la valutazione andrà effettuata concordemente tra il curante e l'esposto sulla base delle caratteristiche del singolo episodio.	

Scelta del trattamento

Qualsiasi cART raccomandata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV, che escluda la nevirapina e l'abacavir (HLAB5701*), può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. La scelta dei farmaci deve essere guidata dall'anamnesi clinica della fonte (storia farmacologica, resistenze) e dell'esposto (p.es altre infezioni quali HBV), e da eventuali interazioni farmacologiche. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, alcuni regimi di PPE ed in particolare TDF/FTC+RAL risultano meglio tollerati (Tab.1) e andrebbero pertanto preferiti, un dato ulteriormente

supportato da una recente revisione sistematica [17]. Anche il regime TDF/FTC+DRV/r è risultato ben tollerato [18], mentre un recente trial open-label ha dimostrato una buona tollerabilità di TDF/FTC/RPV con il vantaggio della monosomministrazione quotidiana [19]. Altri farmaci in monosomministrazione con un buon profilo di tollerabilità, come elvitegravir/cobicistat e dolutegravir, potrebbero essere futuri buoni candidati per la PEP [20]. **Nelle nuove linee-guida per la PPE non occupazionale dei Centers for Disease Control, il dolutegravir è suggerito al pari di RAL come prima linea.** [7]

Tabella 1 - Tasso di completamento di vari regimi di PPE negli ultimi 5 anni (modificata da Jain S e Mayer KH, AIDS 2014;28:1545-54.)

REGIME (28 GIORNI)	STUDIO	PERSONE ARRUOLATE	TIPO DI ESPOSIZIONE	INTERRUZIONI PER EFFETTI COLLATERALI	COMPLETAMENTO
TDF/FTC+LPV/RTV	Tosini et al., 2010 IRAPEP, 2016	188 698	Occupazionale e non Occupazionale e non	11.7%; 8.5%	88.3% (42.2% dei quali con effetti collaterali) 82.4%(39.7% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC+RAL	Mayer et al., 2012 IRAPEP, 2016	100 339	Sessuale Occupazionale e non	Nessuna 1.8%	84% 95%(22% dei quali con effetti collaterali)
TDF/3TC+ATZ/RTV	Burty et al., 2010	152	Occupazionale e non	14.5%	79.0%
TDF/FTC+DRV/RTV	Fätkenheuer et al., 2016 IRAPEP, 2016	155 36	Occupazionale e non Occupazionale e non	0.6% Nessuna	93.5% (68% dei quali con effetti collaterali) 97.2%(37.1% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC/RPV	Foster et al., 2015	100	Sessuale	1%	92% (88% dei quali con effetti collaterali clinici, 56% con alterazioni ematochimiche)
TDF/FTC/EVG/COBI	IRAPEP, 2016	47	Occupazionale e non	Nessuna	100%(8.5% dei quali con effetti collaterali)

INDICAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48.	[AII]	[21]
Le persone esposte che hanno intrapreso la PPE dovranno essere valutate da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio.	[AIII]	
Nel counselling vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione, inclusa la contagiosità della fonte (cART, viremia, IST, ecc.) se disponibile, al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione e favorire la decisione consapevole (consenso informato) di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.	[AIII]	
In caso di fonte disponibile di sierostato ignoto, condurre un'indagine epidemiologica mirata ed effettuare il test HIV previo consenso; il risultato deve essere disponibile prontamente, ricorrendo eventualmente a test rapidi. Ove questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita per rivalutare il rischio, acquisito il risultato del test della fonte.	[AIII]	[22]
Nel caso di esposizione sessuale a rischio con partner occasionale per la quale è ritenuto opportuno iniziare la PPE, l'esposto deve essere invitato e motivato a rintracciare la fonte al fine di rendere possibile una valutazione appropriata della necessità di iniziare, proseguire o interrompere la PPE.	[BIII]	[23]
Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto.	[AIII]	
Per la diagnosi della fonte sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il ricorso routinario a tecniche biomolecolari (RNA e DNA) ai fini dell'accertamento.	[AII]	[24]
In caso di fonte con infezione da HIV, l'esecuzione ad hoc dei test di resistenza agli antiretrovirali non è raccomandata.	[AIII]	
Esami di base e controlli per l'esposto		
L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV (preferibili i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo, non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari); test per altre patologie (esposizioni occupazionali o parenterali: epatite B e C; esposizioni sessuali: epatite A, B, C, lue, altre IST) come appropriato; è consigliabile prelevare un campione di sangue e conservarlo per eventuali accertamenti successivi.	[AIII]	
Durante il counseling iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, sintomi riferibili all'infezione da HIV, comportamenti a rischio riportati dall'esposto.	[AIII]	
La PPE non dovrebbe essere somministrata a chi rifiuta l'esecuzione del test sierologico iniziale.	[BIII]	
Nel caso in cui l'esposto risulti HIV positivo a tempo zero, la prosecuzione della terapia iniziata va valutata in base allo stadio di infezione risultante dal suo stato clinico e viroimmunologico.	[AIII]	
L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β -HCG.	[AIII]	
Effettuare una visita al basale, da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza. Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita, valutando la tollerabilità del regime prescritto ed eventuali interazioni farmacologiche.	[BII]	[25]
Concordare con l'esposto la cadenza dei controlli successivi, incluse le modalità per ricontattarlo se non dovesse presentarsi. L'esposto va attivamente richiamato per completare i controlli sierologici.	[AII]	[26]
Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile.	[BIII]	
Una visita di controllo clinico deve essere effettuata al termine della PPE, completata o meno, e al termine dei controlli sierologici.	[AIII]	
I controlli sierologici definitivi per accertare o escludere l'infezione da HIV devono essere effettuati a 45 giorni dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 3 mesi se viene utilizzato un test anticorpale.	[AI]	[27-28]
L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni ematochimiche indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto.	[AII]	
Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto.	[AII]	[24]
Ogni occasione di contatto dell'esposto con la struttura deve essere utilizzata per rinforzare i messaggi preventivi.	[AIII]	
Regimi di profilassi		

La PPE va intrapresa con un regime di combinazione a tre farmaci e proseguita per 28 giorni.	[AIII]	
La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; nelle donne in gravidanza o progetto di prole o per le quali l'esposizione comporti la possibilità di concepimento è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità).	[AII]	[29]
In caso di contraccezione post-coitale, evitare regimi contenenti efavirenz o IP/r; è indicato raltegravir in quanto non interferisce con i livelli di levonorgestrel.	[AII]	[30]
Regimi consigliati		
2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi)* ; oppure 2 N(t)RTI + IP/r o + IP/c ° raccomandato se uso di contraccezione post-coitale, e indicato in caso di inizio tardivo della PPE. Preferibile in termini di tollerabilità	[AII]	[30-31]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:217-23.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-81.
- Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 16. [Epub ahead of print]
- Webster DP. Is HIV post-exposure prophylaxis required following occupational exposure to a source patient who is virologically suppressed on antiretroviral therapy? *HIV Med*. 2015;16(2):73-5.
- Expert Advisory Group on AIDS. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load (December 2013); e Minutes of discussion. Disponibili su: <https://www.gov.uk/government/groups/expert-advisory-group-on-aids#minutes>; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/275060/EAGA_advice_on_PEP_after_exposure_to_UD_source_Dec13.pdf
- Champredon D, Bellan SE, Delva W, et al. The effect of sexually transmitted co-infections on HIV viral load amongst individuals on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:249
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV -- United States, 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>.
- Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: Italian Multicenter Study: the Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-8.
- Joyce MP, Kuhar D, Brooks JT. Notes from the field: occupationally acquired HIV infection among health care workers - United States, 1985-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;63(53):1245-6.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
- Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, Petrosillo N. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.
- Alteri C, Soria A, Bertoli A, et al. HIV-1 Laboratory Contagion During Recombination Procedures With Defective Constructs. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 18LB, 2016.
- Benn P, Fisher M, Kulasegaram R, on behalf of the BASHH PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011;22:695-708.
- Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53.
- Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012;205:358-65.
- Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006;20:805-12.
- Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (suppl 3): S170-S176 doi:10.1093/cid/civ092.
- Fätkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med*. 2016;17(6):453-9.
- Foster R, McAllister J, Read TR, et al. Single-tablet emtricitabine-raltegravir as HIV post-exposure prophylaxis in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015;61(8):1336-41.
- Puro V, De Carli G. New options for pre and post-exposure prophylaxis. *New Microbiol* 2015;38:443-490.
- Wade NA, Birkhead GS, Warren BL. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-14.
- Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to Human Immunodeficiency Virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:875-892
- Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002;16:1171-6.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm -- United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:489-94.
- Kijak GH, Kim JH. Timing, adherence, resistance... and persistence? New insight into the mechanisms of failure of HIV-1 post exposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2013;208:1542-4.
- Bentz L, Enel P, Dunais B, et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care* 2010;22:1509-16.
- Li H, Blair L, Chen Y, et al. Molecular mechanisms of HIV type 1 prophylaxis failure revealed by single-genome sequencing. *J Infect Dis* 2013;208:1598-603.
- Gaines H, Albert J, Axelsson M, et al. Six-week follow-up after HIV-1 exposure: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(2):93-8.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2011.
- Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:616-20.
- Marsden MD, Krogstad PA, Zack JA. Virological evidence supporting the use of raltegravir in HIV post-exposure prophylaxis regimens. *Antivir Ther* 2012;17:1375-9.

Follow-up della persona in PrEP	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo 1 mese, ed in seguito ogni 3 mesi: <ul style="list-style-type: none"> - Test HIV Ab/Ag - Test di gravidanza (nelle donne che NON stiano tentando un concepimento programmato) - Supporto per la riduzione del rischio sessuale e iniettivo - Counselling per l'aderenza e valutazione degli effetti collaterali (vedi sotto) - Prescrizione di una nuova scorta di farmaco • Ogni 6 mesi: <ul style="list-style-type: none"> - determinazione della creatininemia e stima della clearance (la prima volta al 3° mese, poi ogni 6 mesi) - screening per IST • Ogni 12 mesi: <ul style="list-style-type: none"> - Rivalutazione dei comportamenti e dell'esistenza di fattori che comportino un rischio di acquisizione dell'infezione da HIV e quindi della necessità di continuare ad assumere la PrEP. 	[All]	[1-9]
MSM: Maschi che fanno Sesso con Maschi; IST: Infezioni Sessualmente Trasmesse; PEP: profilassi post-esposizione; PrEP: Profilassi pre-esposizione; SERT: Servizi per le tossicodipendenze.			

Casi particolari	Concepimento in coppie sierodiscordanti	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	<p>In coppie sierodiscordanti (uomo HIV positivo, donna HIV negativa), anche nei casi in cui l'uomo HIV positivo sia in soppressione virologica stabile, può essere offerta la PrEP pericoitale alla donna laddove uno o entrambi i partner non riescano ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale.</p> <p>Somministrazione pericoitale (limitatamente a quando nei periodi di massima fertilità, non si usa il profilattico): 2 dosi di TDF/FTC al momento del picco estrogenico (massima fertilità) o luteinico (ovulazione), e quindi una terza dose 24 ore dopo.</p> <p>Dal secondo giorno quindi si possono avere rapporti sessuali senza profilattico, assumendo una dose ogni 24 ore fino al termine dei giorni fertili (4 nel caso si identifichi il picco estrogenico, 2 nel caso del picco luteinico) e concludendo con una ultima dose a 24 ore dalla precedente.</p>	[CIII]	[14]

Importanza dell'aderenza a un regime cART e relative azioni a sostegno.

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'aderenza è un elemento essenziale per il successo della PrEP	<ul style="list-style-type: none"> • Adottare un atteggiamento aperto e non giudicante • Valutare a ogni visita la tollerabilità del regime prescritto • Verificare eventuali interazioni farmacologiche • Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita • Informare sul rischio di acquisizione di IST 	[BII]	[15]

Calcolo dello score per la valutazione del rischio per esposizione sessuale negli MSM (adattato da Smith DK [12])

Età:	5 18-28	8 29-40	2 41-48	0 >49	<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, numero partner:	7 >10	4 6-10	0 0-5		<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, partner sessuali HIV+ noti*	3 >1	4 1			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, RR senza condom	10 1 o più	0 mai			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, RI senza condom con HIV+ noti *	6 5 o più	0 0-4			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, uso di meta-anfetamine/cocaina/LSD /cristalli	6 si	0 no			<input type="checkbox"/>
Negli ultimi 3 mesi, ti è stata diagnosticata una IST	6 si	0 no			<input type="checkbox"/>
Quale? [clamidia] [sifilide] [gonorrea][HPV] _____					<input type="checkbox"/>
Totale					<input type="checkbox"/>
Se il punteggio è 10 o superiore proporre la PrEP (>15 cost-effective).					
* NB: lo score è stato calcolato su persone arruolate in studi condotti fra il 1998 ed il 2001; pertanto non è stato valutato il ruolo della terapia cART o della carica virale, ma si può supporre che l'esposizione fosse a partner non in soppressione virologica. RR: rapporto recettivo; RI: rapporto insertivo; IST: infezione sessualmente trasmissibile.					

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016 Apr;44(2):151-8. doi: 10.1007/s15010-015-0850-2. Epub 2015 Oct 15.
2. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016 Jul 31;30(12):1973-

83.

3. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Preventing HIV-1 Infection in Women using Oral Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 1.
4. Grant RM, Lama JL, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New Engl J Med* 2010;363:2587-99.
5. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387(10013):53-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
6. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;(23):2237–2246. doi: 10.1056/NEJMoa1506273.
7. Sgaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016;28 Suppl 1:48-55. doi: 10.1080/09540121.2016.1146653.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2014: a clinical practice guideline, 2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2016.
10. Whitlock G, McCormack C, Fearney J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect* 2016 Jul 13. pii: sextrans-2016-052623. doi: 10.1136/sextans-2016-052623.
11. Puro V, De Carli G, Piselli P, et al. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2012 Jul 31;26(12):1581-3.
12. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Aug 1;60(4):421-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e318256b2f6.
13. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 16. [Epub ahead of print].
14. Mabileau G, Schwarzingler M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:341.e1-12.
15. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Preventing HIV-1 Infection in Women using Oral Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 16.

TRAPIANTI

I dati di letteratura disponibili dimostrano la piena congruenza dell'indicazione al trapianto nei pazienti HIV con una malattia organo-specifica terminale di qualsiasi tipo, purché venga documentata infezione da HIV asintomatica e risposta immuno-virologica adeguata in caso di trattamento con cART.

Tutti i pazienti con infezione da HIV e possibile malattia organo-specifica terminale dovrebbero essere regolarmente e opportunamente monitorizzati presso il loro centro clinico (centro inviante) per la presenza sia di *indicazioni al trapianto*, sia dei *requisiti di idoneità* indispensabili per la procedura. Nell'ambito dei *requisiti di idoneità* sono da intendersi:

- ✓ I requisiti *standard* che tutti i pazienti con malattia organo specifica terminale devono rispettare per essere sottoposti a trapianto (vedi Tab. 1 - es.: tipo e grado di insufficienza d'organo, condizioni generali, tipologia di comorbidità, ecc.);
- ✓ I requisiti *specifici* richiesti dal PNT-HIV (vedi Tab. 2, 2bis, 3).

Accuratezza e universalità dello screening della popolazione HIV presso i centri inviati (potenzialmente rappresentati da *tutti* i centri HIV del nostro Paese) costituiscono la *conditio sine qua non* per l'immissione in lista del maggior numero possibile di pazienti idonei presso i Centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV e che sono stati autorizzati dal CNT.

Tabella 1 - Elementi da considerare nella valutazione preliminare della candidatura a trapianto di organo solido in pazienti HIV con malattia organo-specifica terminale.

CRITERI GENERALI
<ul style="list-style-type: none"> - Completa e comprovata astinenza da alcol e altre sostanze di abuso da almeno 6 mesi (l'uso di metadone non controindica il trapianto di qualunque organo). - Stabilità psicologica. - Stabilità socio-familiare. - Assenza di gravidanza in atto. - Accurata anamnesi delle comorbidità. - Piena compliance. - Pregressi interventi chirurgici.
CRITERI ORGANO-CORRELATI
<ul style="list-style-type: none"> - A seconda del tipo di organo (ad esempio <i>CTP score</i> e <i>MELD score</i> nel caso del fegato, ecc.).
CRITERI HIV-CORRELATI
<ul style="list-style-type: none"> - Anamnesi malattie HIV-correlate. - Conta linfociti T CD4+. - Viremia HIV. - HIV genotipo. - Storia terapeutica (per cART).

Tabella 2 - Criteri aggiuntivi di inclusione per il trapianto di organo solido (fegato) secondo il PNT-HIV.

<p>La perdita di uno o più criteri di inclusione determina l'uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infezione da HIV documentata. 2. Capacità di fornire il Consenso informato. 3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti T CD4+ circolanti, stabilmente > 100 cellule/μL. 4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti T CD4+ > 100 cellule/μL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purché presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico. 5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche "AIDS defining" devono avere conta dei linfociti T CD4+ > 200 cellule/μL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico. 6. Aderenza al trattamento antiretrovirale e alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata. 7. I pazienti saranno monitorati, per conta di T CD4+ e HIV-RNA, a cura del centro che ha in carico il paziente, con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa.

Tabella 2/bis - Criteri distintivi di inclusione per il trapianto di rene, pancreas, cuore, polmone secondo il relativo PNT-HIV (il resto dei criteri sono identici a quelli indicati nella tabella 2 ai punti 1, 2, 6, 7, cui si rimanda).

<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti T CD4+ circolanti, stabilmente ≥ 200 cellule/μL. - Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti T CD4+ ≥ 200 cellule/μL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista.

Tabella 3 - Criteri aggiuntivi di esclusione per il trapianto di organo solido (fegato, rene, pancreas, cuore, polmone) secondo il relativo PNT-HIV.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione. 2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, ecc.). 3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale. 4. Storia di neoplasia (eccezione fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con assenza di recidive documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da un oncologo).

In caso di attenta osservanza delle indicazioni fornite in precedenza, il paziente con indicazione trapiantologica dovrebbe essere *tempestivamente* riferito a uno dei centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV. L'elenco aggiornato delle Istituzioni attivamente reclutanti i candidati HIV (per organo da trapiantare) è reperibile presso il sito del Centro Nazionale Trapianti (<http://www.trapianti.salute.gov.it/>) che si occupa anche di monitorare e diffondere i dati dell'attività trapiantologica HIV in termini di volumi di prestazioni e relativa performance.

A seguito della valutazione diretta preliminare presso il Centro trapianto, e una volta ottenuto il via libera di competenza, il paziente potrà essere inserito nell'iter clinico-strumentale più appropriato per il tipo di organo da trapiantare; tale iter potrà essere convenientemente ripartito fra Centro inviante e Centro trapianto, secondo un protocollo e una tempistica opportunamente condivisi. Relativamente al trapianto di fegato, si riporta di seguito l'elenco degli esami clinici, strumentali e bioumorali indispensabili per procedere all'effettivo inserimento del paziente nella lista di attesa. (Tab. 4a e 4b).

Tabella 4a - Elenco degli esami clinici, strumentali e bioumorali di minima (fegato).

VALUTAZIONE INFETTIVOLOGICA PRE-TRAPIANTO DEI CANDIDATI Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.	
-	Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo). Se "naive" per HBV utile vaccinazione specifica.
-	Sierologia toxoplasmosi*.
-	Sierologia virus erpetici: HCMV*, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositività per HHV-8.
-	Intradermoreazione secondo Mantoux e/o IGRA tests (Quantiferon-TB Gold Test; T-SPOT TB).
-	Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor.
-	Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)#
-	Esame coproparassitologico.
-	Coprocultura# + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicina-resistenti o Gram-negativi MDR (KPC, ecc.).
-	Urinocoltura.
-	Ecotomografia addominale.
-	Ortopantomografia o dental scan con bonifica di eventuali foci dentari.
-	Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica.
-	Altre visite ed esami specialistici in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica ecc.).
* = tali determinazioni vanno ripetute ogni 6 mesi nei pazienti sieronegativi.	
# = da ripetere al momento del trapianto.	

Tabella 4b – [prosegue] Elenco degli esami clinici, strumentali e bioumorali di minima (fegato)

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE PRE-TRAPIANTO DEI CANDIDATI
<p>Elenco delle procedure diagnostiche di cui è possibile richiedere l'esecuzione presso i competenti servizi del Centro inviante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rx torace. - Spirometria con PFR. - Ecotomografia addominale con doppler asse epatosplenico. - Eco-doppler tronchi sovra-aortici. - Eco-cardiografia con stima della pressione dell'arteria polmonare, ECG e visita cardiologica. - TC torace-addome-pelvi. - TC cranio e seni paranasali (o RMN cerebrale, su indicazione clinica). - EEG. - EGDS. - Colonscopia. - Ortopantomografia o dental scan. - Rx rachide L-S. - Mammografia, PAP test, eco pelvi e visita ginecologica (se candidata di sesso femminile). - Scintigrafia ossea (in caso di epatocarcinoma entro i criteri di Milano).
<p>Elenco delle valutazioni specialistiche dirette che è indispensabile eseguire presso il Centro trapianto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visita cardiologica. - Visita oculistica. - Visita odontoiatrica/Igjenista dentale. - Visita dermatologica. - Visita psicologica/psichiatrica. - Visita chirurgica. - Visita anestesiologicala. - Visita infettivologica.

Già nella fase pre-trapianto è indispensabile dimostrare (sulla scorta dell'anamnesi farmacologica e del profilo di resistenza) la presenza di almeno un'opzione di cART ragionevolmente efficace da impiegare nel post-trapianto, pena la non sostenibilità della candidatura.

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido devono riprendere o iniziare uno schema di cART ragionevolmente efficace nella prima fase post-trapianto, in presenza di condizioni di sicurezza, e comunque entro le prime 2-4 settimane post-trapianto [AIII]. La terapia deve essere definita secondo lo standard in uso per il paziente HIV, ma anche e soprattutto tenendo debito conto delle potenziali interazioni farmacologiche con il resto della terapia, in primis gli immunosoppressori (IS). In questo contesto, assume un ruolo fondamentale il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche (TDM) degli IS (in particolare degli inibitori delle calcineurine e degli inibitori del *mammalian target of rapamycin* – mTOR, quali rapamicina e everolimus).

L'algoritmo terapeutico elaborato da AIFA per garantire la rimborsabilità del trattamento con i nuovi DAAs nei pazienti HCV candidati o sottoposti a trapianto di organo solido prevede sostanzialmente due percorsi, del tutto indipendenti dalla presenza o meno di coinfezione da HIV: uno per il trapianto di fegato - criteri 2 e 5 - e uno per gli altri organi solidi o midollo - criterio 6 - (vedi sito AIFA).

In caso di trapianto di fegato, è possibile trattare:

- ✓ In fase pre-trapianto, i pazienti in lista d'attesa con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi (in modo da pianificare un tempo di trattamento tale da ottenere una risposta virologica efficace);
- ✓ In fase post-trapianto, i pazienti con epatite ricorrente HCV-RNA positiva del graft in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione (e quindi indipendentemente dallo stadio di fibrosi).

In caso di trapianto di altri organi:

- ✓ Pazienti già sottoposti a trapianto e con evidenza di epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥ 2 o corrispondente Ishack (resta la non possibilità di trattare preventivamente tali pazienti, in assenza di almeno uno degli altri criteri AIFA, e/o di trattare indipendentemente dal grado di fibrosi).

Per quanto attiene la scelta dei DAAs in ambito trapiantologico, non ci sono dati sufficienti per indicare schemi di trattamento prestabiliti, fatta salva la raccomandazione di evitare per quanto possibile le molecole a maggior rischio di interazioni farmacologiche, soprattutto con gli IS (da sottoporre ad attenta TDM); sul tema si rinvia alla più recente versione delle linee guida EASL e più precisamente alla tabella 4F, in cui si stratifica il rischio di interazioni DAAs/IS in tre livelli: nessun rischio prevedibile, rischio di potenziali interazioni con necessità di aggiustamenti e/o monitoraggio stretto, rischio accertato e inaccettabile per associazioni da evitare [1].

Trapianto di rene da donatore HIV+ a ricevente HIV+

La possibilità di utilizzare organi da donatori con infezione da HIV per riceventi HIV+ rappresenta un'opportunità per incrementare il numero di organi disponibili e, dopo le iniziali esperienze del Sud Africa, anche in USA e in Europa sono stati effettuati alcuni trapianti utilizzando organi prelevati da donatori HIV+ [2]. Il Centro Nazionale Trapianti sta lavorando per ottenere una modifica del decreto che vieta al momento l'utilizzo di organi da donatori con infezione da HIV. Si prevede che dal prossimo anno tale opportunità sarà possibile anche nel nostro Paese.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016).
2. Calmy A, van Delden C, Giostra E, Junet C, Rubbia Brandt L, Yerly S, Chave JP, Samer C, Elkrief L, Vionnet J, Berney T; Swiss HIV and Swiss Transplant Cohort Studies. HIV-Positive-to-HIV-Positive Liver Transplantation. Am J Transplant. 2016;16(8):2473-8.

VACCINAZIONI

Le raccomandazioni relative alle vaccinazioni nelle persone con HIV/AIDS non si discostano in generale da quelle riservate ad altre categorie di pazienti. Va tuttavia ben pesato sia il possibile rischio dovuto alla condizione di immunodepressione insito nelle persone considerate, sia la risposta vaccinale che potrebbe essere alterata e dunque rivelarsi meno protettiva rispetto a quanto accade nell'ospite normoergico, al punto da rendere necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino o richiedere tempi più ravvicinati per le rivaccinazioni o i richiami [1].

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. È ben noto come l'attivazione dei linfociti T CD4+ li renda più suscettibili all'infezione da parte di HIV e ne favorisca la replicazione, anche a seguito di uno stimolo vaccinale [2]. In realtà, proprio per il carattere transitorio dell'immuno-stimolazione da vaccino e per l'efficacia attuale dei regimi antiretrovirali, questo inconveniente sembra molto contenuto. È stato dimostrato che la vaccinazione anti-influenzale può condizionare un incremento di HIV-RNA plasmatico 1-3 settimane dopo la stessa [3-5], in un caso almeno è stata documentata l'insorgenza di nuove mutazioni [6]. Inoltre, l'incremento della viremia potrebbe condizionare un aumentato rischio di trasmissione, sia per via sessuale, sia di tipo materno-fetale. È evidente come questi pericoli siano molto limitati da una concomitante, efficace e ininterrotta terapia antiretrovirale.

Il secondo aspetto è relativo ai problemi connessi all'uso di vaccini vivi o attenuati in soggetti con bassa conta di linfociti T CD4+: una conta di T CD4+ < 200 cellule/μL ne proscrive in modo assoluto l'impiego, riservandone la somministrazione in un secondo tempo quando si sia raggiunto un livello almeno al di sopra di tale soglia o, preferibilmente, tra 400 e 500 cellule/μL [6]. Per pazienti con basso "nadir" e sospetto di incompleta immunoricostruzione o per soggetti che comunque hanno delle condizioni riconosciute associabili ad una ulteriore immunosoppressione (ad esempio pazienti in chemioterapia antineoplastica, radioterapia, sottoposti a trapianti, trattati con steroidi) si deve postporre la vaccinazione o attendere il modificarsi della condizione clinica.

Un problema particolare può essere rappresentato dalla vaccinazione con virus vivi di persone a stretto contatto con pazienti HIV positivi con una conta di T CD4+ < 200 cellule/μL: la possibile trasmissione ai pazienti rappresenta un reale pericolo dopo la somministrazione di vaccini vivi contro poliomielite e vaiolo (vaccini che non sono in commercio e in uso in Italia). Se il contatto vaccinato contro la varicella sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato che il paziente HIV positivo sia trattato con acyclovir. **Si suggerisce, inoltre, di evitare il contatto con le feci di bambini vaccinati contro rotavirus per almeno 14 giorni, in particolare dopo la prima dose di vaccino.**

Da un punto di vista pratico è bene ricordare come sia possibile somministrare vaccini vivi sia simultaneamente, sia in tempi diversi (nel primo caso usare siti lontani tra loro o separati di almeno 2.5 cm; nel secondo lasciar trascorrere almeno 4 settimane). Come per i vaccini inattivati, bisogna inoltre evitare di vaccinare soggetti con malattie febbrili in corso e coloro con anamnesi di reazioni avverse gravi a vaccini o loro componenti. I vaccini vivi, infine, non dovrebbero essere somministrati in gravidanza e possibilmente a coloro che hanno ricevuto prodotti contenenti anticorpi che ne potrebbero limitare l'efficacia.

Vaccinazioni nell'adulto

Tabella 1 - Principali vaccinazioni raccomandate nell'adulto HIV+.

VACCINO	• INDICAZIONE • RAZIONALE	POSOLOGIA: A = PRIMO CICLO; B = RICHIAMI/RIVACCINAZIONI	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
---------	------------------------------	---	----------	------------------------------

Pneumococco	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. Più alta frequenza e severità della malattia invasiva. 	<p>A: almeno 1 dose di PCV 13 + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV 23, somministrare PCV 13 a distanza di 1 anno.</p> <p>B: considerare dose di PPV 23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.</p>		[7-14; 15-16; 76]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p>La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in tutti i soggetti HIV positivi con ≥ 200 T CD4+ cellule/μL [AII]. Al di sotto del livello di 200 T CD4+ cellule/μL è comunque verosimile un effetto protettivo [BII]. Anche se non è ben chiaro il rapporto tra livello anticorpale e protezione da eventi clinici significativi, una rivaccinazione dovrebbe essere considerata trascorsi almeno 5 anni [BII]. Quest'ultima indicazione si riferisce al solo vaccino polisaccaridico (PPV 23) non essendo noto, al momento, se PCV 13 necessita di dosi aggiuntive o di richiami in quanto gli studi sono ancora in corso.</p>			
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. Maggior durata e severità clinica. 	<p>A: dose singola.</p> <p>B: rivaccinazioni annuali.</p>	<p>Considerando i vaccini antinfluenzali disponibili, valutare la possibilità di somministrare lo split quadrivalente o le formulazioni trivalenti ad immunogenicità potenziata (vaccino adiuvato con MF59 dai 65 anni o intradermico 15 μg dai 60 anni di età). Uno studio pubblicato nel 2013 ha evidenziato una maggiore immunogenicità a seguito dell'utilizzo di alti dosaggi di antigene (60 μg).</p>	[7-14; 17-19; 76]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p>La vaccinazione si è dimostrata efficace nel prevenire i casi di influenza con conferma di laboratorio, in particolare nei pazienti HIV positivi con conta linfocitaria di CD4+ ≥ 100 cellule/μL. Inoltre, altri studi evidenziano una riduzione degli eventiclinici associati a questa infezione [AI]. La vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi [AIII].</p>			
Epatite B	<ul style="list-style-type: none"> Tutti (se suscettibili all'infezione). Modalità di trasmissione condivisa con l'HIV; accelerazione della malattia epatica; maggior tendenza alla cronicizzazione. 	<p>A: schema a tre o a quattro dosi</p> <p>B: rivaccinare i "non responders" (HBsAb < 10 IU/L), preferibilmente, una volta che la conta dei T CD4+ sia > 500 cellule/μL impiegando dosaggi aumentati.</p> <p>B: dosi booster</p>	<p>Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi).</p> <p>Molti pazienti unicamente HBcAb+ non sono immuni e devono quindi essere vaccinati.</p> <p>Misurare il titolo anticorpale dopo 4-8 settimane dal termine del ciclo base e successivamente ogni 1-2 anni.</p>	[7-14; 20-21; 76]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p>La vaccinazione anti-HBV è raccomandata a tutte le persone HIV positive suscettibili all'infezione da questo agente virale [AI]. Il ciclo a 3 dosi con dosaggi aumentati (doppia dose) [AI] così come la schedula di somministrazione a 4 dosi (0, 1, 2, 6 mesi) sempre con dosaggi doppi [BI] si sono dimostrati più immunogeni rispetto al ciclo standard. Alle persone HBcAb+ e HBV DNA negative va offerta una serie completa di dosi di vaccino [BII]. In caso di risposta anticorpale insoddisfacente è possibile rivaccinare (ciclo completo se HBsAb < 10 IU/L; una dose di rinforzo se HBsAb ≥ 10 < 100 IU/L) [BII]. È da considerare l'uso del vaccino combinato anti-HBV e anti-HAV per ragioni di praticità, costo e migliorata risposta immunitaria [CIII]. La BHIVA raccomanda la somministrazione di richiami se il titolo anticorpale (HBsAb) scende al di sotto di 10 IU/L.</p>			
Epatite A	<ul style="list-style-type: none"> Per le persone HIV+ suscettibili in presenza di fattori di rischio quali: viaggi in aree endemiche, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, epatopatici cronici, emofilici, infetti da HBV e/o HCV, ecc. 	<p>A: due dosi</p> <p>B: richiami al momento non previsti; rivaccinare i "non responders".</p>	<p>Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi).</p>	[7-14; 22-23; 76]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p>La vaccinazione contro HAV è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi con fattori di rischio per questa infezione [AII]. Una risposta vaccinale assente può essere corretta tramite la somministrazione di una dose ulteriore di vaccino o la ripetizione del ciclo [BII]. La vaccinazione può essere considerata per tutti i pazienti HIV+ suscettibili [CIII].</p>			
Papilloma virus	<ul style="list-style-type: none"> Tutti (a partire da 9 anni) 	A: tre dosi.	Il vaccino 4 valente (c)	[7-14; 24-25; 76]

umano (HPV)	<p>come previsto dalle schede tecniche, tenendo conto che la somministrazione in età precoce è più efficace.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rischio condiviso con l'HIV di contrarre l'infezione e più alta percentuale, in presenza di HIV, dei relativi tumori. 	<p>B: al momento, non previsti.</p>	<p>9-valente, non appena disponibile) è da preferire al 2 valente per la capacità di prevenire anche i condilomi genitali e le lesioni pre-tumorali e tumorali dell'ano.</p> <p>Non sono disponibili dati in donne di età superiore ai 45 anni ed in uomini di età superiore ai 26 anni. Tuttavia la vaccinazione può essere presa in considerazione anche in soggetti di età superiore a quelle sopra indicate.</p>	
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p><i>La vaccinazione anti-HPV nei pazienti HIV-positivi ha un eccellente profilo di sicurezza ed è in grado di indurre un elevato tasso di sierconversione verso gli antigeni virali contenuti nei vaccini, anche se, in particolare per HPV 18, con titoli anticorpali generalmente più bassi rispetto a quelli ottenuti nei pazienti HIV-negativi. La terapia antiretrovirale sembra incrementare la risposta immunitaria alla vaccinazione. Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV associate in soggetti con HIV/AIDS; tuttavia la vaccinazione quadrivalente è raccomandata in base agli studi e per le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate [AIII].</i></p>			
Meningococco	<ul style="list-style-type: none"> Alle persone HIV+, in particolare se presentano un'altra condizione di rischio (asplenia, deficit splenico, deficit di fattori del complemento, trattamento con Eculizumab, MSM, viaggi in aree endemiche, rischio professionale, età $\geq 18 < 25$ anni, ecc.), va offerto il vaccino quadrivalente coniugato contro i meningococchi di gruppo A, C, W¹³⁵ e Y (MenACWY) [anche se già vaccinate con vaccino coniugato antimeningococco C (MenC)] e il vaccino ricombinante contro il meningococco B (4CMenB protein vaccine). Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. Studi recenti indicano che anche le persone HIV+ hanno un rischio aumentato di malattia invasiva. 	<p>A: 2 dosi di MenACWY distanziate di 8-12 settimane e 2 dosi di 4CMenB protein vaccine distanziate di almeno un mese. La possibilità di co-somministrare MenACWY e 4CMenB è in fase di studio. Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene possibile la co-somministrazione nei casi in cui un ritardo potrebbe comportare la mancata protezione della persona a rischio. Altrimenti somministrare alternativamente MenACWY e 4CMenB.</p> <p>B: MenACWY, non di routine. CDC (USA) e altri raccomandano richiami ogni 5 anni di MenACWY per le persone con fattori di rischio che permangono nel tempo.</p> <p>B: 4CMenB, non stabilito.</p>	<p>Gli studi di efficacia di Men-C-ACYW riguardano persone fino a 55 anni di età (per Nimerix) e 65 anni (per Menveo), quelli di 4CMenB persone fino a 50 anni di età. Tuttavia, in base alle pur limitate evidenze e all'opinione degli esperti il loro utilizzo è considerato appropriato anche in persone di età superiori a quelle sopra indicate.</p>	<p>[7-10; 12-13; 26-27; 76]</p>
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p><i>La vaccinazione è raccomandata alle persone HIV+, in particolare se, oltre all'infezione da HIV, presentano un'altra condizione di rischio, impiegando il vaccino quadrivalente coniugato antimeningococco A, C, Y, W¹³⁵ (MenACWY) [AII] e il vaccino ricombinante antimeningococco B (4CMenB) [AIII]. Tali vaccinazioni sono indicate per tutte le persone HIV positive [BIII]. Possono essere considerati richiami con MenACWY in persone HIV+, con altri fattori di rischio persistenti, per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo [BII].</i></p>			
Tubercolosi (BCG)	<ul style="list-style-type: none"> Non raccomandato. 		<p>Problemi di sicurezza e mancanza di dati di efficacia.</p>	<p>[7; 9]</p>
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<p><i>Sia per ragioni di sicurezza sia per una sostanziale mancanza di dati sull'efficacia la vaccinazione con BCG non è raccomandata nell'adulto HIV positivo [AII].</i></p>			
Febbre gialla	<ul style="list-style-type: none"> Per coloro che viaggiano in aree endemiche o in Paesi dove sussiste l'obbligo di vaccinazione, solo se asintomatici e con T CD4+ > 200 cellule/μL o > 15%; da evitare > 60 anni. 	<p>A: singola dose. B: L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccomanda di attenersi alle raccomandazioni dei CDC che prevedono un eventuale richiamo alle persone appartenenti a categorie a</p>	<p>Vaccino a virus vivo attenuato.</p>	<p>[7; 9; 28-29]</p>

		rischio (ad es. persone con infezione da HIV, persone sottoposte a trapianto, ecc.), previa valutazione medica. Sempre secondo l'ISS, tale raccomandazione andrebbe estesa a tutti coloro i quali si rechino in zone ad alto rischio di trasmissione.		
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Per coloro con buona quota linfocitaria è possibile proporre la vaccinazione contro questo virus [BIII].</i>			
Febbre tifoide	<ul style="list-style-type: none"> Per coloro che viaggiano in aree a rischio. Documentato un aumento del rischio di infezione, di batteriemia, di comparsa di resistenza antibiotica, di ricadute e infezioni persistenti. 	<p>A: dose singola. B: rivaccinazione ogni 2-3 anni.</p>	Utilizzare il vaccino iniettabile.	[7; 9]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Il vaccino iniettabile che contiene il polisaccaride capsulare purificato (ViCPS) è da preferire a quello orale contenente un ceppo vivo attenuato di Salmonella typhi (Ty21a) [BIII]. La risposta immune in soggetti HIV positivi con T CD4+ < 200 cellule/μL è poco soddisfacente offrendo dunque una minor protezione e richiedendo rivaccinazioni più ravvicinate rispetto alla popolazione normoergica [CIII].</i>			
ALTRE VACCINAZIONI				
<ul style="list-style-type: none"> Vaccini inattivati <p>Emofilo b È documentato un rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i>. È disponibile un vaccino solo nei confronti del <i>H. influenzae</i> di tipo b. Nell'adulto HIV+ è indicata una singola dose di questo vaccino. Come per altri vaccini, l'immunogenicità varia con lo stadio dell'infezione e il numero di cellule T CD4+ per μL. Non ci sono dati sull'efficacia clinica della vaccinazione in questa popolazione. I CDC (2014) lo raccomandano solo in presenza di altre condizioni di rischio. [BIII] [7-14; 76].</p> <p>Tetano, difterite, pertosse Non si conosce se HIV modifica la storia naturale del tetano e della difterite; non vi è evidenza di un rischio aumentato di pertosse nelle persone HIV+. È dimostrata l'immunogenicità del tossoide tetanico anche se la risposta anticorpale è ridotta rispetto alle persone HIV negative; i dati sono limitati per il tossoide difterico. Per il vaccino della pertosse non ci sono dati conclusivi di efficacia negli adulti HIV+. Le indicazioni sull'uso di T (tetano), dT (difterite-tetano adulti), dTap (difterite-tetano e pertosse acellulare adulti) sono le stesse della popolazione adulta HIV negativa. [7-9; 11-13].</p> <p>Polio Il vaccino vivo attenuato (OPV) è controindicato. Quando indicato va somministrato il vaccino inattivato (IPV). [BII] [7-9; 11-13].</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccini vivi attenuati: <p>Per il Morbillo e la Varicella, nelle persone HIV+ sono documentati un rischio aumentato di quadri clinici più impegnativi, un aumentato rischio di complicanze (polmonite, encefalite), una maggior frequenza di episodi di herpes zoster a seguito dell'infezione da varicella. L'incidenza di Herpes Zoster è aumentata nelle persone HIV+, anche se in terapia antiretrovirale [7; 9]. Pertanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia: raccomandate due dosi a distanza di almeno 1 mese, in soggetti adulti HIV+ suscettibili a queste malattie, solo se T CD4+ ≥ 200 cellule/μL [BIII] [7-13; 76]. Vaccinazione anti-varicella: raccomandate due dosi a distanza di almeno 6-8 settimane di distanza, in soggetti adulti HIV+ suscettibili a questa malattia, solo se T CD4+ ≥ 200 cellule/μL, preferibilmente T CD4+ > 400 cellule/μL, secondo le indicazioni della British HIV Association [BIII] [7-13; 76]. Non è indicato l'utilizzo del vaccino quadrivalente combinato (morbillo, parotite, rosolia, varicella-MPRV) per mancanza di dati sulla sicurezza [13]. Vaccinazione anti Herpes Zoster: benché un recente studio abbia evidenziato che il vaccino è sicuro e immunogeno in pazienti HIV+ con conta dei CD4+ > 200 cellule/μL, nessuna Agenzia e Società scientifica ne raccomanda, al momento, l'utilizzo. [7, 12-13, 30]. 				

Vaccinazioni nel bambino

- Il **calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente ai bambini (vedi Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, già approvato come LEA in Conferenza Stato-Regioni il 7/9/2016 mentre il DPCM è in itinere)** è il riferimento anche in questa situazione.
- I bambini HIV+ sono a più alto rischio di infezioni "vaccino-prevenibili" rispetto a bambini HIV negativi [31, 32].
- La immunogenicità e la durata della risposta immunologica dovute alla vaccinazione non sono sempre ben definiti [4] ed è più difficile raggiungere una protezione adeguata e prolungata verso infezioni gravi [3].

Tabella 2 - Vaccinazioni raccomandate nel bambino HIV+.

VACCINO	INDICAZIONE RAZIONALE	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Difterite Tetano Pertosse acellulare (DTPa), Polio, H. influenzae tipo b (Hib), Epatite B	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. Rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. Obbligatorio per anti-polio l'utilizzo del vaccino inattivato. Potrebbe essere necessario un monitoraggio del titolo anticorpale anti-tetanico e anti HBs per valutare la necessità di dosi vaccinali aggiuntive. 	[33, 35-44]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Considerati i benefici della vaccinazione antiDTP-Polio-Hib-HBV e i dati di sicurezza, tali vaccinazioni sono indicate in tutti i bambini con infezione da HIV, secondo i tempi e le dosi stabilite a livello nazionale validi per i bambini senza</i>		

	infezione da HIV [BII]. Per la vaccinazione anti-polio è obbligatorio l'uso del vaccino inattivato [AI], peraltro l'unico attualmente reperibile in Italia.		
Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)	<ul style="list-style-type: none"> Solo se con conta percentuale dei linfociti T CD4+ \geq 15% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >200 cellule/μL. i bambini con infezione da HIV hanno un'umentata mortalità dovuta a morbillo. 	<ul style="list-style-type: none"> Il vaccino anti-morbillo, parotite e rosolia è a virus vivi attenuati. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. 	[35, 45-49]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	La vaccinazione contro il morbillo è raccomandata in tutti i bambini HIV positivi che abbiano raggiunto una conta linfocitaria T CD4+ >200 cellule/ μ L o una quota $>15\%$, utilizzando la schedula vaccinale per la popolazione generale [BII]. I familiari che convivono con pazienti HIV positivi dovrebbero essere vaccinati per il morbillo se non immuni [BIII].		
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Età >6 mesi. Aumento complicanze severe in individui ad alto rischio con aumento significativo della morbidità, ospedalizzazione e mortalità. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare vaccini inattivati. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione in accordo con le indicazioni nazionali. Possibile risposta immune inferiore. 	[50-53, 11; 73]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	In corso di infezione da HIV si può avere una risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale inferiore rispetto quella di bambini HIV negativi. Tuttavia la vaccinazione antinfluenzale deve essere effettuata nei bambini HIV positivi di età >6 mesi, secondo i tempi e le dosi stabilite a livello nazionale [AII]. Anche in questo caso si consiglia la vaccinazione ai familiari.		
Pneumococco	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. I bambini con infezione da HIV hanno un rischio elevato di malattia pneumococcica invasiva se comparati a bambini non infetti. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione di PCV 13, come da indicazioni nazionali. Somministrare una dose di PPV23, dopo almeno 8 settimane dalla dose più recente di PCV13, in soggetti di età >2 anni. Una singola rivaccinazione con PPV 23 dovrebbe essere considerata dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23. 	[54-56, 11; 73]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	La vaccinazione antipneumococcica è ben tollerata ed efficace anche nei bambini HIV positivi [AII].		
Meningococco	<ul style="list-style-type: none"> Tutti i bambini a 13-15 mesi e gli adolescenti tra 12 e 18 anni vanno vaccinati almeno contro il meningococco C; in molte Regioni, in base all'epidemiologia, viene raccomandato il vaccino quadrivalente coniugato A,C,W,Y ((MenACWY). La proposta del nuovo Piano Nazionale prevenzione Vaccinale 2016-2018 prevede per tutti i nuovi nati l'offerta della vaccinazione contro il meningococco B a partire dai 2 mesi di vita con un calendario 3 + 1 (tre dosi sotto l'anno di vita più una dose dopo l'anno) I bambini con infezione da HIV seguono il calendario previsto e, comunque, vanno vaccinati con 2 dosi di MenACWY, distanziate di almeno 8-12 settimane. Se già vaccinati in precedenza con MenC, vanno vaccinati con una sola dose di quadrivalente. Inoltre deve essere offerta la vaccinazione contro il meningococco B, con il calendario adeguato a seconda dell'età. Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali sia per meningococco A,C,W,Y che per meningococco B. Per coloro che, oltre all'infezione da HIV, presentano altri fattori di rischio permanenti (asplenia, deficit splenico, deficit di fattori del complemento, trattamento con Eculizumab, ecc.) i CDC raccomandano richiami ogni 5 anni (nei bambini <7 anni di età il primo richiamo è indicato dopo 3 anni). 	[57-60, 11; 73-76]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	Nei soggetti HIV positivi di età inferiore a 25 anni è raccomandata la vaccinazione con vaccino quadrivalente coniugato antimeningococco A, C, Y, W ¹³⁵ (MenACWY) [AII] e con vaccino contro il meningococco B [AIII] utilizzando il vaccino ricombinante (4CMenB protein vaccine) includendo anche coloro già vaccinati contro il meningococco C. È opportuno proporre richiami in bambini HIV+, con altri fattori di rischio persistenti, per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo [BII].		
Varicella	<ul style="list-style-type: none"> Solo se con conta percentuale dei linfociti T CD4+ \geq 15% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >200 cellule/μL. In bambini HIV positivi l'infezione da varicella può dare manifestazioni cliniche più severe, una durata della malattia prolungata e rischio di complicanze più elevato. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccino a virus vivo attenuato. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. La vaccinazione può essere eseguita anche per proflassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti a varicella entro 72 ore dal contatto. Se la vaccinazione non è praticabile, è raccomandata quella delle persone suscettibili conviventi. 	[61-64, 11; 73]

RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione antivaricella può essere effettuata in bambini HIV positivi con adeguati livelli di linfociti T CD4+ [BII]. Bassi livelli di linfociti T CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino antivaricella.</i>		
Papilloma virus umano (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> Tutti a partire da 9 anni. La strategia vaccinale di più sicuro impatto per la prevenzione delle infezioni da HPV è quella che interviene nella fase pre-adolescenziale (9-12 anni) in considerazione dell'assenza pressoché totale di occasioni di trasmissione sessuale del contagio. 	<ul style="list-style-type: none"> Il vaccino 4 valente (o 9-valente, non appena disponibile) è da preferire al 2 valente per la capacità di prevenire anche i condilomi genitali e le lesioni pre-tumorali e tumorali dell'ano. Schedula standard (3 dosi) in età pre-puberale. Una schedula a due dosi è stata autorizzata: <ul style="list-style-type: none"> da dicembre 2013, per le ragazze dai 9 ai 14 anni per Cervarix; da marzo 2014, sia per i ragazzi sia per le ragazze dai 9 ai 13 anni per Gardasil. Tuttavia, per la schedula a due dosi non vi sono per ora studi di efficacia né nelle ragazze né nei ragazzi HIV positivi. 	[65-70]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Nelle bambine e nei bambini HIV+ è raccomandata la somministrazione di vaccino anti-HPV secondo una schedula standard di 3 dosi in età pre-puberale [AIII].</i>		
Rotavirus	<ul style="list-style-type: none"> Rotavirus nei bambini con infezione da HIV rappresenta una causa importante di morbosità e mortalità. I dati relativi a studi clinici condotti su lattanti con infezione da HIV sono estremamente limitati. Non si prevede che le infezioni asintomatiche possano influire sul profilo di sicurezza ed efficacia della vaccinazione, che pertanto può essere considerata solo se la conta percentuale dei linfociti T CD4+ $\geq 15\%$ (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o > 200 cellule/μL. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. <p>Si segnala che dei due vaccini in commercio in Italia, il vaccino monovalente derivato da un ceppo umano (Rotarix) ha espressamente scritto in scheda tecnica (RCP): "Non si prevede che le infezioni da HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di lattanti HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei lattanti con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici"; mentre il vaccino pentavalente umano-bovino riassortante (RotaTeq) riporta: "Non sono disponibili dati di sicurezza o di efficacia provenienti da studi clinici in merito alla somministrazione di RotaTeq a lattanti immunocompromessi, lattanti con infezione da HIV o lattanti che hanno ricevuto trasfusioni di sangue o di immunoglobuline nei 42 giorni precedenti o successivi alla vaccinazione. L'infezione asintomatica da HIV non pregiudica normalmente la sicurezza o l'efficacia di RotaTeq. Tuttavia, in assenza di dati sufficienti, la somministrazione di RotaTeq a lattanti con infezione asintomatica da HIV non è raccomandata."</p>	[33-36]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione contro il rotavirus può essere effettuata in bambini HIV positivi con adeguati livelli di linfociti T CD4+. Bassi livelli di linfociti T CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino [AIII].</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione antitubercolare con BCG. Assolutamente sconsigliata. BCG è il solo vaccino che è controindicato nei bambini HIV+ in Europa. L'OMS raccomanda che i bambini HIV+ non debbano essere vaccinati con il vaccino BCG perché il rischio di una malattia disseminata da <i>Mycobacterium bovis</i> è significativo [71-72]. Bambino HIV+ con sconosciuta o incompleta storia di vaccinazioni: <ul style="list-style-type: none"> <i>Epatite B:</i> effettuare la sierologia anticorpale. In assenza di anticorpi protettivi, effettuare un ciclo completo di vaccinazione. <i>Pneumococco, Meningococco C, Haemophilus influenzae b:</i> somministrare la dose vaccinale adeguata all'età e controllare il titolo anticorpale (se possibile). <i>Tetano, Morbillo, Varicella, Rosolia:</i> effettuare la sierologia anticorpale, somministrare una dose di vaccino e ristestare [34]. 		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Parte generale

- Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1130-9.
- Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1996 May 9;334(19):1222-30.
- Banic S, Koren S, Tomazic J, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus 1-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Acta Virol.* 2001 Feb;45(1):39-44. 102.
- Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):541-7.
- Røsok B, Voltersvik P, Bjerknes R, et al. Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV+ individuals. *Clin Exp Immunol.* 1996;104(2):203-7.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002; 16: 537-542.

Adulto

- British HIV Association Guidelines on the use of Vaccines in HIV-positive adults 2015. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Vaccination/2015-Vaccination-Guidelines.pdf>
- Hecht FM, Luetkemeyer A, University of California, San Francisco (UCSF) - HIV InSite, Immunizations and HIV, March 2010; Updated October 2011. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-08#S4.6X>.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization - recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm. Resp.* 2011. Jan 28; 60(2): 1-64. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/recs-by-date.html#2014>

10. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Rep. Atti n. 54/CSR. (G.U. 12 marzo 2012 Sup. Ord.).
11. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):1-10.
12. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2015. *MMWR* February 6, 2015 / 64(04):91-92 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6404a4.htm>
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18.
14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf Ultimo accesso: 28 / 09 / 2015.
15. Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani, Dicembre 2013. <http://www.igiensistonline.it/docs/2014/05pneumococcoISS.pdf>
16. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Stimulating Evidence for Pneumococcal Conjugate Vaccination Among HIV-Infected Adults. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;212:1-4.
17. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(1):19-26.
18. Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, Ansaldi F. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. *J Prev Med Hyg*. 2013;54(1):1-10.
19. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*. 2014;32(43):5585-92.
20. Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):966-76
21. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013 (updated June 2014 and September 2014) <http://www.bhiva.org/hepatitis-guidelines.aspx>
22. Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2011; 203:1815-23.
23. Mena G, Garcia-Basteiro AL, Lupià A, Díez C, Costa J, Gatell JM, Garcia F, Bayas JM. Factors associated with the immune response to hepatitis A vaccination in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2013 Aug 12;31(36):3668-74
24. Cachay ER, Mathews WC. Use of human papillomavirus vaccine in HIV-infected men for the prevention of anal dysplasia and cancer. *AIDS Rev*. 2014 Apr-Jun;16(2):90-100.
25. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, Ostergaard L, Sogaard OS. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sex Health*. 2014;11(6):511-23.
26. Folaranni T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR* / June 12, 2015 / Vol. 64 / No. 22: 608-12.
27. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22; Meningococcal. Update 28 July 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/448875/2904185_Green_Book_Chapter_22_v3_OW_July2015.PDF
28. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 23;1:CD010929.
29. *MMWR*, June 19, 2015 / 64(23):647-650. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm>
30. Shafraun SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Med*. 2015 Aug 27.

Bambino

31. Gibb DM, Duong T, Tooke PA et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327: 1019.
32. Sanchez JM, Ramos Amador JT, Fernandez de Miguel S et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 863-867.
33. EN Menson, MJ Mellado, A Bamford, G Castelli, D Duiculescu, M Marczyńska, ML Navarro, HJ Scherpbier and PT Heath on behalf of the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group, PENTA Steering Committee and Children's HIV Association (CHIVA): Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe; British HIV Association 2012.
34. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics.
35. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):635-43.
36. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct;8(10):642-9.
37. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 630-642.
38. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:105-13.
39. Kaplan JE, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV infected children. 2008.
40. Rigaud M, Borkowsky W, Muresan P et al. Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008; 198: 1123-1130.
41. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 295-299.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 829-830.
43. Siriakson S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2006; 24: 3095-3099.
44. Lao-araya M, Puthanakit T, Aupibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2007; 25: 5324-5329.
45. Simani OE, Leroux-Roels G, Francois G et al. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009; 27: 146-151.
46. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2028-2034.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years. UNITED STATES, 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
48. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS Measles immunization in HIV-infected children. *Pediatrics* 1999;103:1057-60.
49. Helfand RF, Witte D, Fowlkes A et al. Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *J Infect Dis* 2008; 198: 1457-1465.
50. Obaro SK, Pughatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:510-8.
51. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Report of meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 325-332.
52. Jong EC, Freedman DO. The immunocompromised traveler. Centers for Disease Control and Prevention, ed. CDC Health Information for International Travel 2010. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2009: 522.
53. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9:57-61.
54. Obaro SK, Pughatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:510-8.
55. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002;20:B29-32.
56. Esposito S, Tagliaferri L, Daleno C et al. Pandemic influenza A/H1N1 vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal influenza vaccine to HIV-infected children and adolescents. *Vaccine* 2011; 29: 1677-1682.
57. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2008;8:67-80.
58. Bamford A, Kelleher P, Lyall H, Haston M, Zancolli M, Goldblatt D, Kampmann B Serological response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection *AIDS* 2014, 28:2033-2043

59. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports, 2013 / 62(25):521-524
60. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports March 22, 2013 / 62(RR02);1-22
61. Centers for Disease Control and Prevention. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013 June 20, 2014 / 63(24):527-530
62. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, Heckman B, Manzella A, Kabat B, Jean-Philippe P, Nachman S, Siberry GK International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1065 Protocol Team. Immunogenicity and Safety of 1 vs 2 Doses of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Youth Infected with Human Immunodeficiency Virus. J Pediatr. 2012 May 22.
63. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22 v2_3. Update 11 september 2013.
64. Levin MJ. Varicella vaccination of Immunocompromised Children. J Infect Dis 2008;197:S200-6.
65. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children accessed at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
66. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Varicella: recommendation for use of varicella vaccine in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. Pediatrics 2007;120:221-231.
67. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. J Pediatr 2001; 139: 305–310.
68. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–1927.
69. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374: 301–314.
70. Centers for Disease Control and Prevention Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports August 29, 2014 / 63(RR05);1-30
71. Myron J, Levin, Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:197–204.
72. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010;28(42):6858-67.
73. RCP GARDASIL e CERVARIX
74. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 193–196.
75. Bannister C, Bennett L, Carville A, Azzopardi P. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the evidence that BCG vaccination should not be used in HIV-infected children? J Trop Pediatr 2009; 55:78–82.
76. Bozza Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2016-18, allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 9 giugno 2015. http://www.adnkronos.com/r/Pub/AdnKronos/Assets/PDF/piano_prevenzione_vaccini.pdf
77. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. JCVI 2014 March; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
78. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. JCVI 2014 March; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
79. CDC - Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP): Current Meningococcal Vaccine Recommendations <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html>

COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DI COMBINAZIONE E FARMACI EQUIVALENTI

Premessa

La *terapia anti-HIV* deve prevedere la combinazione di più molecole appartenenti a più classi possibilmente con differenti meccanismi d'azione (cART), non solo per essere efficace, ma anche per evitare/ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze. Ad oggi, si prospetta come una terapia di lungo termine e al momento non ne è ipotizzabile un'interruzione. Al fallimento virologico, la cART deve essere cambiata con molecole cui il virus è ancora sensibile e, in generale, il fallimento porta progressivamente a regimi di combinazione più onerosi per il paziente e più costosi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Essa richiede un'assunzione quotidiana e necessita di una adesione assidua che è stata la chiave di successo terapeutico in questi anni. La tollerabilità è un fattore cruciale alla continuità della cura e all'aderenza del paziente: dosi subottimali, infatti, sono la principale causa dell'insorgenza di resistenze. Per le ragioni sopra citate la cART deve essere personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali, comportamentali del paziente.

Le molecole disponibili, sono numerose, appartenenti a più classi. La maggior parte di quelle registrate sono ancora oggi utilizzate. Alcune, per diverse ragioni, non vengono più consigliate. La disponibilità di co-formulazioni (Fixed Dose Combinations, FDC) finalizzata a favorire l'aderenza del paziente ai regimi prescritti ha contribuito a ridurre l'insorgenza del fallimento terapeutico e a facilitare la gestione quotidiana del trattamento nella maggior parte dei pazienti trattati. Alcune co-formulazioni consentono, oggi, al paziente di assumere una compressa/die di terapia (Single Tablet Regimen, STR).

Costo dei farmaci antiretrovirali e altre componenti del costo di gestione della malattia

Nonostante il costo dei regimi terapeutici di combinazione sia ancora relativamente elevato, la terapia antiretrovirale, in ogni fase di infezione si è dimostrata largamente costo-efficace, in confronto a differenti trattamenti e interventi sanitari in altre aree terapeutiche.

Meno documentati al momento i confronti di costo-efficacia tra i differenti regimi di trattamento. Alcuni studi, ad esempio, hanno dimostrato che i regimi contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nel paziente naïve hanno una superiore costo-efficacia rispetto a regimi contenenti inibitori della proteasi potenziati (IP/r). Alcuni dati evidenziano una superiore costo-efficacia dei regimi FDC nei pazienti HIV positivi non-AIDS, in particolare STR, con un

possibile vantaggio di tali co-formulazioni sui costi di ospedalizzazione. La tollerabilità e l'incidenza di eventi avversi nel breve e lungo periodo hanno un effetto sui costi complessivi di gestione, generando un aumento della frequenza e dell'intensità del monitoraggio e dei costi della diagnostica, e un aumento dei costi di ospedalizzazione. In tal senso, il mero costo dei farmaci nel regime di trattamento, pur rimanendo la componente preponderante del costo della gestione della terapia, non rappresenta l'unico determinante di spesa, e le decisioni in tale settore dovrebbero essere basate su modelli indipendenti di costo-efficacia che includano anche le componenti aggiuntive e indirette dei costi, e su valutazioni di *health technology assessment* (HTA).

In un programma complessivo di controllo della spesa sanitaria nel settore della terapia della malattia da HIV/AIDS, accanto ai costi della terapia, vanno considerati i costi della diagnostica e del monitoraggio del trattamento. Dati di letteratura suggeriscono un basso beneficio del monitoraggio frequente dei linfociti T CD4+, in presenza di stabile soppressione virologica e documentato recupero immunologico. In uno studio di coorte, pazienti con conta di linfociti T CD4+ > 300 cellule/ μ L avevano una probabilità del 99% a 5 anni di rimanere al di sopra della soglia di 200 cellule/ μ L. Ne consegue che, nei pazienti con conta di linfociti T CD4+ > 500 cellule/ μ L, in completa soppressione virologica (HIV RNA al di sotto dei limiti di rilevazione e in assenza di blips) da oltre un anno e in assenza di eventi clinici, tale parametro può essere valutato soltanto una volta l'anno [BII]. E' stato inoltre stimato che, negli USA, il monitoraggio annuale dei linfociti T CD4+ possa comportare un risparmio pari a \$ 10 milioni ogni anno, con un cost-saving individuale lifetime stimato tra 215 milioni e 650 milioni di \$, in base al costo del test e all'attesa di vita. Anche il monitoraggio della viremia plasmatica di HIV può essere dilazionato a un intervallo di due volte l'anno [BIII], nei pazienti aderenti al trattamento e con una risposta viro-immunologica sia favorevole (da intendersi viremia plasmatica al di sotto della soglia minima di rilevazione del sistema diagnostico utilizzato fino a quel momento e linfociti T CD4+ > 700 cellule/ μ L) sia stabile da almeno tre anni. L'applicazione di tali raccomandazioni nel monitoraggio può consentire un risparmio di risorse, senza effetti negativi attesi sulla qualità ed efficacia del monitoraggio stesso.

Strategie di controllo dei costi e qualità delle cure

La terapia antiretrovirale di combinazione, dalla metà degli anni 90, ha consentito di trasformare una malattia con un elevato indice di letalità (AIDS), in un'infezione cronica. Questo ha comportato benefici anche sui costi di gestione delle patologie associate e di ospedalizzazione, oggi nettamente inferiori a quelli dell'era pre-cART.

L'aumento di efficacia e il migliore profilo di sicurezza della terapia cART hanno significativamente ridotto l'incidenza di fallimento, con un beneficio sui costi di gestione. La compattazione progressiva dei regimi in un sempre più basso numero di compresse- e la possibilità di avere farmaci con profilo farmacocinetico adatto alla mono-somministrazione quotidiana, hanno permesso percentuali di efficacia progressivamente superiori, sia nel breve che nel lungo termine, con un miglioramento sull'aderenza, e un vantaggio dimostrato sui costi del trattamento.

L'inizio precoce della terapia antiretrovirale ha comportato una crescita progressiva della popolazione trattata *long-life* e una ricaduta inevitabile sui costi. Tale assunzione va comunque bilanciata dall'evidenza, dimostrata in diversi studi, della superiore costo-efficacia del trattamento precoce, anche per il potenziale beneficio sulla riduzione della trasmissione, sulla riduzione della progressione verso la fase sintomatica della malattia, e sul numero di infezioni evitate.

La politica di contenimento della spesa, necessità crescente nei Paesi con sistemi sanitari universali basati sulla rimborsabilità, non deve comportare né la vanificazione dei risultati clinici raggiunti né pregiudicare l'innovazione, essendo questo un elemento fondamentale dello sviluppo e dei successi della terapia antiretrovirale negli anni passati, nonché l'unico presupposto per superarne gli attuali limiti.

Il presente documento è stato redatto sulla base delle evidenze scientifiche da studi clinici. Le raccomandazioni fornite per l'inizio terapia e per le differenti strategie terapeutiche nei pazienti *experienced* sono guidate esclusivamente dalla evidenza di efficacia, tollerabilità, tossicità a breve e a lungo termine, aderenza, convenienza per il paziente, interazione con altre terapie, fattibilità in presenza di altre condizioni morbose. Visti i dati ancora limitati sulle valutazioni di costo-efficacia comparative tra diversi regimi antiretrovirali, un criterio di costo-efficacia non è stato considerato in nessuna delle valutazioni dei diversi regimi in questo documento, al fine di definire il grado e l'evidenza scientifica delle raccomandazioni per l'uso clinico. Il costo della terapia e le diverse valutazioni farmaco-economiche (costo/efficacia, minimizzazione dei costi, budget impact, etc.) non sono state considerate quindi come base per la definizione dei criteri guida.

Obiettivo del panel è stato piuttosto la costruzione di un documento basato su una solida evidenza scientifica che

definisce i criteri di appropriatezza della terapia, sulle cui basi possano essere definite e articolate le diverse valutazioni e strategie farmaco-economiche. In tal senso, il panel ritiene e auspica che, a livello regionale, tutte le strategie finalizzate al controllo dei costi, tengano conto del minor costo del regime solo nel caso di outcomes clinici comparabili. Se in termini di sanità pubblica può essere accettabile il principio di valutare, attraverso un'analisi di costo-efficacia, strategie dimostrate più efficaci ma gravate da un costo superiore, più delicata e controversa appare la valutazione di strategie che comportino un minor costo ma gravate da una minor efficacia. Pur se formalmente analisi di costo-efficacia sono utilizzate in queste condizioni, l'interpretazione dei risultati richiede considerazioni più attente e appare difficile e controversa l'opzione di supportare interventi di minor efficacia rispetto agli standard, solo spinti dal vantaggio economico.

In ogni caso, le strategie finalizzate all'aumento della sostenibilità economica della terapia antiretrovirale dovrebbero rispondere a precisi requisiti, tra cui:

1. L'inizio precoce della terapia è riconosciuto efficace nel ridurre la progressione clinica, nel migliorare la risposta immunologica a lungo termine e nel ridurre la trasmissione del virus a un partner sieronegativo. Tale approccio è inoltre dimostrato essere costo-efficace in studi a lungo termine. Le strategie di contenimento dei costi non devono quindi basarsi su una limitazione dei criteri di accesso precoce al trattamento [AII];
2. Nella scelta del regime antiretrovirale nel paziente *naïve*, la riduzione delle tossicità dei farmaci, la prevenzione delle comorbidità non infettive associate ad HIV, la riduzione delle ospedalizzazioni, rappresentano criteri di scelta vantaggiosi anche in termini di costi [BII]. In considerazione del fatto che il costo dei farmaci rimane comunque a tutt'oggi il maggior determinante dei costi associati alla malattia da HIV, in caso di efficacia e tollerabilità confrontabile tra i regimi, dovrebbe essere considerato anche il criterio del minor costo del regime [BIII]. Opzioni terapeutiche di riconosciuta minore efficacia, non devono invece essere utilizzate in sostituzione di opzioni di efficacia superiore solo perché di costo più vantaggioso [AIII]. Le valutazioni comparative di costo-efficacia da ritenere valide ai fini di un potenziale impiego clinico dovrebbero comunque includere solo regimi considerati come raccomandati sulla base di una comprovata evidenza scientifica [AIII].
3. Nello switch terapeutico nel paziente con soppressione virologica, il criterio guida principale del cambio dovrà essere quello del vantaggio di salute (superiore efficacia, riduzione tossicità, maggiore convenienza e aderenza, salvataggio di future opzioni terapeutiche in caso di fallimento) [AII]. Laddove i benefici siano comparabili, è comunque consigliato considerare il passaggio a regimi terapeutici caratterizzati da un minore impatto economico rispetto al regime corrente [BIII];
4. Nel paziente in fallimento virologico, in presenza di resistenza, l'impiego di combinazioni di minor costo dovrà essere accompagnato da un rigoroso rispetto del beneficio dimostrato, in modo da poter garantire la massima efficacia [AIII]. In tale contesto, in base ai test di resistenza, è sconsigliato l'inserimento di molecole inefficaci in un regime di combinazione [AIII]. In ogni caso, la riduzione del tasso di fallimento virologico e la prevenzione della selezione di resistenze di HIV rappresentano elementi rilevanti in termini di costo-efficacia della terapia e di appropriato utilizzo di risorse economiche [AIII].
5. Più in generale, il risparmio di spesa generato da strategie di contenimento dei costi (come quelle che impiegano la sostituzione di regimi originator con generici) possono consentire potenziali risparmi e conseguenti investimenti su farmaci innovativi, con un generale aumento della costo-efficacia della terapia [BIII].

Principi d'impiego dei farmaci antiretrovirali equivalenti

Al momento non hanno più copertura brevettuale lamivudina, nevirapina, efavirenz, abacavir e la co-formulazione di zidovudina e lamivudina. L'uso di farmaci equivalenti deve essere considerata un'opportunità per la riduzione dei costi in questa area terapeutica dato che, a ogni scadenza brevettuale, si ha una significativa riduzione del prezzo del farmaco originator (in media circa il 40% in meno) e di una quota anche superiore per il farmaco equivalente. Dati di letteratura in Europa e negli USA indicano un vantaggio di costo-efficacia associato all'introduzione dei generici in quest'area terapeutica. Inoltre, valutazioni farmaco-economica suggeriscono che l'utilizzo di farmaci equivalenti potrebbe generare risparmi di risorse che andrebbero a compensare gli investimenti atti a sostenere l'impiego di farmaci innovativi.

I farmaci equivalenti hanno contribuito a raggiungere obiettivi di trattamento di notevole importanza e impatto, tuttavia gli standard di cura e i risultati ottenuti nel nostro Paese (percentuale > 85% dei pazienti in trattamento con carica virale plasmatica non rilevabile) sono irrinunciabili. Inequivocabile e ben noto è, infatti, il doppio ruolo positivo dell'abbattimento della carica virale sia in termini di salute dell'individuo (garanzia di una prospettiva di vita a lungo termine) sia in termini di riduzione della trasmissione del virus.

Si profila pertanto un possibile scenario in cui la differenza di prezzo tra il farmaco equivalente e l'*originator* potrebbe comportare un favorevole impatto (riduzione dei costi) sulla terapia antiretrovirale con il passaggio da *originator* a equivalente per le singole molecole. Al contempo, tale scenario potrebbe tuttavia introdurre la pratica della scomposizione della maggior parte delle FDC, di cui al momento non è disponibile un preparato equivalente, con un possibile impatto sfavorevole sull'aderenza dei pazienti alla terapia.

In ogni caso, la continuità degli standard raggiunti nel nostro paese, che hanno in larga misura le FDC attualmente disponibili come protagoniste, sono indubbiamente una risorsa importante per supportare l'aderenza alle terapie e a un percorso di cura quotidiano e *long-life*. L'appropriatezza di un regime di terapia antiretrovirale, come descritto nel presente documento, è anche basata sulla facilità di assunzione del regime da parte del paziente al fine di ottenere il miglior risultato terapeutico possibile.

Al fine di gestire l'introduzione dei farmaci equivalenti nel rispetto dei principi di efficacia e qualità delle cure, si consiglia di attenersi alle seguenti raccomandazioni:

1. Nel trattamento del paziente *naïve*, il farmaco equivalente, che, in base alle normative nazionali ed europee possiede, oltre alla documentata bio-equivalenza, gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza dell'*originator*, potrà essere vantaggiosamente utilizzato in sostituzione dell'*originator* stesso [BIII]. La strategia preferenziale di impiego del farmaco equivalente dovrà quindi essere la sostituzione del farmaco *originator* all'interno del regime. Non sono raccomandate strategie che vedano l'impiego del farmaco equivalente in sostituzione di altra opzione terapeutica dimostratasi superiore, con il solo obiettivo di un vantaggio economico [AIII]. La scelta del farmaco equivalente dovrà quindi ricadere solo tra quelli che consentono di comporre uno dei regimi raccomandati per l'inizio della terapia nel presente documento. Non dovranno quindi essere impiegati regimi non raccomandati (alternativi od opzionali), con l'unico scopo di inserire farmaci equivalenti, anche se questo comporta un vantaggio economico [AIII];
2. Nel paziente in cui è stata già raggiunta la soppressione virologica, in caso di trattamento con il farmaco *originator* che ha perso la copertura brevettuale e che sia somministrato all'interno di una co-formulazione, va tutelato il principio della continuità terapeutica, tentando di preservare il principio del minor numero di compresse possibile, o comunque in accordo con il paziente rispetto alla scelta di assumere più compresse [BIII]. Questo al fine di non rinunciare ai vantaggi acquisiti con l'impiego delle FDC, che hanno garantito negli anni un miglioramento nei livelli di aderenza, e un conseguente vantaggio anche sui costi della terapia. Nel caso di assunzione di farmaco *originator* non co-formulato, questo potrà essere sostituito dal generico, senza compromettere l'efficacia e con un vantaggio sulla spesa farmaceutica [AIII].
3. Pur in assenza di consistenti dati di letteratura finalizzati a questo scopo, al fine anche di garantire un responsabile impiego delle risorse, si ritiene di proporre i seguenti principi d'impiego (qualitativi) per l'introduzione delle specialità medicinali equivalenti. Si sottolinea comunque la necessità di garantire la continuità e l'appropriatezza del regime terapeutico attraverso un'omogenea e stabile disponibilità territoriale delle specifiche specialità medicinali prescelte:
 - a. Condividere con il paziente la scelta del regime terapeutico [AIII];
 - b. Selezionare il paziente, individuando fattori noti di rischio di non aderenza [BIII];
 - c. Valutare con attenzione l'aderenza, in occasione delle visite programmate [AIII];
 - d. Identificare precocemente potenziali fattori favorevoli all'insuccesso virologico [AIII].

E' comunque auspicabile il confronto di tollerabilità ed efficacia tra diversi regimi con FDC e con regimi non co-formulati, con l'introduzione di singole molecole equivalenti, in studi controllati preferibilmente istituzionali, che contengano anche valutazioni di costo-efficacia.

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

E' opportuno ricordare l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse dei farmaci seguendo le indicazioni riportate sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

Tabella 1a - Principi attivi, denominazione specialità, numero compresse/die e prezzo **dei più comuni** antiretrovirali di uso corrente in terapia.

PRINCIPIO ATTIVO	DENOMINAZIONE SPECIALITÀ	NUMERO COMPRESSE/DIE	PREZZO (€/MESE)
abacavir	ZIAGEN® 300mg cpr	1 x 2/2 x 1	224,57
abacavir/lamivudina	KIVEXA® 600mg/300mg cpr	1	378,28
atazanavir	REYATAZ® 200mg cps REYATAZ® 300mg cps [^]	2 x 1 1 [^]	503,32 332,97 [^]
atazanavir/cobicistat	EVOTAZ® 30mmg/150mg	1	357,48
darunavir	PREZISTA® 800 cpr [^] PREZISTA® 600 mg cpr [§]	1 [^] 1 x 2 [§]	347,78 [^] 528,00 [§]
darunavir/cobicistat	REZOLSTA® 800mg/150mg	1	367,53
dolutegravir	TIVICAY® 50mg cpr	1 1 x 2	495,19 990,38
abacavir/lamivudina/dolutegravir	TRIUMEQ® 600mg/300mg/50mg	1	671,33
efavirenz	SUSTIVA® 200mg cpr	2 (400 mg/die)	143,07
	SUSTIVA® 600mg cpr	1	128,68*
	EFAVIRENZ Mylan® 600mg cpr	1	64,26*
	EFAVIRENZ TEVA® 600mg cpr	1	75,90*
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil	STRIBILD® 150mg/150mg/200mg/245mg cpr	1	797,60
emtricitabina	EMTRIVA® 200mg cpr	1	161,49
emtricitabina/tenofovir disoproxil	TRUVADA® 200mg/245mg cpr	1	438,86
emtricitabina-ripivirina-tenofovir disoproxil	EVIPLERA® 200mg+25mg+245mg cpr	1	598,79
etravirina	INTELENCE® 200mg cpr	1 x 2	396,00
lamivudina	EPIVIR® 300mg cpr	1	57,42*
	LAMIVUDINA Mylan® 300mg cpr	1	26,07*
	LAMIVUDINA TEVA Pharma® 300mg cpr	1	53,79*
lopinavir/ritonavir	KALETRA® 200mg/50mg cpr	2 x 2	357,62
maraviroc	CELENTRI® 150mg cpr	1	429,00
	CELENTRI® 150mg cpr	1 x 2	858,00
	CELENTRI® 300mg cpr	1	429,00
	CELENTRI® 300mg cpr	1 x 2	858,00
	CELENTRI® 300mg cpr	2 x 2	1.716,00
nevirapina	VIRAMUNE® 200mg cpr	1 x 2	188,10*
	NEVIRAPINA TEVA® 200mg cpr	1 x 2	54,12*
	NEVIRAPINA SANDOZ® 200mg cpr	1 x 2	58,08*
	VIRAMUNE® 400mg cpr XR	1	178,68
raltegravir	ISENTRESS® 400 mg cpr	1 x 2	438,90
ripivirina	EDURANT® 25mg cpr	1	230,76
ritonavir	NORVIR® 100mg cpr	1	24,97
		1 x 2	49,94
		2 x 2	99,88
tenofovir disoproxil	VIREAD® 245mg cpr	1	276,98

[^] I prezzi riportati, salvo le eccezioni riportate in nota, si riferiscono al prezzo di cessione ex factory dedotto lo sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN. La fonte per i prezzi riportati in questa Tabella non è dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
* Prezzi da gara Regione Lazio/Lombardia, con possibili variazioni tra regioni.
[^] Da aggiungere Norvir® 100 mg, 1 cpr/die (€24,97).
[§] Da aggiungere Norvir® 100 mg, 1 cpr x 2/die (€49,94).
[#] Da aggiungere Norvir® 100 mg, 2 cpr x 2/die (€99,88).
Rilevazione: 15/10/2016

Tabella 1b - Elenco dei regimi antiretrovirali rimborsabili classificati come raccomandati o alternativi nella terapia del paziente naïve, in base al livello di raccomandazione, al numero di compresse e somministrazioni/die e al costo mensile. I regimi sono elencati in ordine crescente di costo.

CLASSE TERZO FARMACO	REGIME	RACCOMANDAZIONE*	N. COMPRESSE/DIE, SOMMINISTRAZIONI/DIE	COSTO §
NNRTI	ABC [°] /3TC+EFV®	BI#	2 QD	442,54
NNRTI	TDF/FTC+EFV®	BI	2 QD	503,12
NNRTI	TDF/FTC/RPV (Eviplera®)	AI#	1 QD	598,79
INI	ABC[°]/3TC/DTG	AI	1 QD	671,33
IP/r	TDF/FTC+ATV+RTV	AII/BI ^{°°}	3 QD	796,80
IP/c	TDF/FTC+ATV+COBI	AII/BI	2 QD	796,34
INI	EVG/COBI/FTC/TDF	AI	1 QD	797,60

	(Stribild®)			
IP/c	TDF/FTC+DRV+COBI	AI/BI ^{°°}	2 QD	806,39
IP/r	TDF/FTC+DRV+RTV	AI/BI ^{°°}	3 QD	811,61
IP/r+INI	DRV+RTV+RAL	BI	4 BID	811,65
INI	ABC [°] /3TC+RAL	BII	3 BID	817,18
INI	TDF/FTC+RAL	AI	3 BID	877,76
INI	ABC [°] /3TC+DTG	AI	2 QD	873,47
INI	TDF/FTC+DTG	AI	2 QD	934,05

[^]I costi dei regimi sono basati, salvo le eccezioni riportate in nota, sul prezzo di cessione ex factory dei singoli farmaci, dedotto lo sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN. La fonte per i prezzi considerati in questa Tabella non è dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

* In accordo con le Tabelle 2a e 2b del Capitolo Come Iniziare.

[°] ABC va utilizzato solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.

TDF/FTC/RTV, ABC/3TC+EFV solo nei casi con HIV-RNA <100.000 copie/mL.

^{°°} TDF/FTC+ATV+RTV, TDF/FTC+ATV/COBI, TDF/FTC+DRV+RTV e TDF/FTC+DRV/COBI classificati con AI di in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, di inizio terapia in gravidanza, e come BI in tutte le altre condizioni.

§ Costo regime in €/mese IVA compresa.

© Il costo del regime è calcolato considerando come terzo farmaco efavirenz prodotto dalla ditta Mylan.

Rilevazione: 15/10/2016.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. Lower healthcare costs associated with the use of a single-pill ARV regimen in the UK, 2004-2008. *PLoS One*. 2012;7(10):e47376.
- Beck EJ, Mandalia S, Lo G, et al. Cost-effectiveness of early treatment with first-line NNRTI-based HAART regimens in the UK, 1996-2006. *PLoS One*. 2011;6(5):e20200.
- Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. The cost-effectiveness of early access to HIV services and starting cART in the UK 1996-2008. *PLoS One*. 2011;6(12):e27830.
- Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. *PLoS One*. 2013;8(2):e57777.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive, are the new drugs worthwhile? *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:245-52.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jul 1;57(3):211-7.
- Restelli U, Croce D, Porazzi E, et al. Scolari F, Bonfanti M, Galli M, et al. Health technology assessment in the HIV setting: the case of monotherapy. *New Microbiol*. 2014;37(3):247-61.
- Stoll M, Kollan C, Bergmann et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One*. 2011;6(9):e23946.
- Walensky RP, Ross EL, Kumarasamy N, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1715-25.
- Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 15;158(2):84-92.
- Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC) investigators. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS*. 2012;26(1):45-56.
- Johnston KM, Levy AR, Lima VD, et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS*. 2010 31;24(12):1929-35.
- Nosyk B, Min JE, Lima VD, et al. Cost-effectiveness of population-level expansion of highly active antiretroviral treatment for HIV in British Columbia, Canada: a modelling study. *Lancet HIV*. 2015;2(9):e393-400.
- Phillips AN, Cambiano V, Miners A, et al. Potential impact on HIV incidence of higher HIV testing rates and earlier antiretroviral therapy initiation in MSM. *AIDS*. 2015;29(14):1855-62.
- Berenguer J, Rivero A, Blasco AJ, et al. GeSIDA Antiretroviral Therapy Cost-efficacy Study Group. Costs and cost-effectiveness analysis of 2015 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Aug 27. pii: S0213-005X(15)00287-6.
- Llibre JM, Cardona G, Santos JR, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:215-21.
- Restelli U, Andreoni M, Antinori A, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:409-14.
- Angeletti C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Antiretroviral treatment-based cost saving interventions may offset expenses for new patients and earlier treatment start. *HIV Med*. 2014;15(3):165-74.
- Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, et al. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:489-96.
- Restelli U, Croce D, Porazzi E, et al. Health technology assessment in the HIV setting: the case of monotherapy. *New Microbiol*. 2014;37(3):247-61.
- Rizzardini G, Bonfanti P, Carezzi L, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV treatment in the clinical practice of a public hospital in northern Italy. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:377-84.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive, are the new drugs worthwhile? *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:245-52.
- Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, Croce D, Rizzardini G. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). *BMC Infect Dis*. 2015;15:323.
- Eaton JW, Menzies NA, Stover J, et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health*. 2014;2(1):e23-34.
- Nachege JB, Leisegang R, Bishai D, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):18-25.
- Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(5):562-9.
- Levy A, Johnston K, Annemans L, et al. The impact of disease stage on direct medical costs of HIV management: a review of the international literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28 Suppl 1:35-47.
- Magoni M, Scarcella C, Vassallo F, et al. The evolving burden of HIV infection compared with other chronic diseases in northern Italy. *HIV Med*. 2011;12(3):129-37.
- Mandalia S, Mandalia R, Lo G, et al. Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. *PLoS One*. 2010 Dec 30;5(12):e15677.

- Beck EJ, Mandalia S, Youle M, et al. Treatment outcome and cost-effectiveness of different highly active antiretroviral therapy regimens in the UK (1996-2002). *Int J STD AIDS*. 2008 May;19(5):297-304.
- Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*. 2013;3(8).
- Bayoumi AM, Barnett PG, Joyce VR, et al. Cost-effectiveness of newer antiretroviral drugs in treatment-experienced patients with multidrug-resistant HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(4):382-91.
- Phillips AN, Cambiano V, Miners A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naive populations beginning treatment: modelling study and economic analysis. *Lancet HIV*. 2014;1(2):e85-93.
- Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1683-90.
- Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1746-8.
- Girard PM, Nelson M, Mohammed P, et al. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS*. 2013;27(17):2759-63.

DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI

AUTORE	AZIENDE FARMACEUTICHE/DIAGNOSTICHE	RELAZIONE
Ammassari Adriana	Abbott; Bristol-Myers Squibb; Gilead; GlaxoSmithKline; Janssen-Cilag; Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM
Andreoni Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Pfizer, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Angarano Gioacchino	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Antinori Andrea	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV HealthCare	Onorari per ECM/Consultancy; Finanziamenti di ricerca
Armignacco Orlando	Abbott, Angelini, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Schering-Plough	Onorari per ECM
Babudieri Sergio	Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Onorari per ECM
Bini Teresa	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Bonfanti Paolo	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Bonora Stefano	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Borderi Marco	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Breveglieri Michele	Nessuna	Nessuna
Bruno Raffaele	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Cagarelli Roberto	Nessuna	Nessuna
Calcagno Andrea	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Calza Leonardo	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Capobianchi Maria Rosaria	Abbott Molecular, Abbott (div. Diagnostici), Bristol-Myers Squibb, Diasorin, Gilead Sciences, Hologic Inc, Merck Sharp & Dohme Italia, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castagna Antonella	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castelli Francesco	Abbott, Astellas, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Theravance Biopharma Antibiotics, ViiV Healthcare.	Finanziamenti di ricerca
Cattelan Anna Maria	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme Italia, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cauda Roberto	Abbott; Bristol-Myers Squibb; Merck Sharp & Dohme; GlaxoSmithKline; Gilead Sciences; Novartis; Pfizer; Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Chirianni Antonio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cingolani Antonella	Nessuna	Nessuna
Cinque Paola	Abbott/Abbvie, Astellas, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Elan, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Corbelli Giulio Maria	Nessuna	Nessuna
D'Arminio Monforte Antonella	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
d'Ettore Gabriella	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
De Carli Gabriella	Gilead Sciences	Finanziamenti di ricerca
De Luca Andrea	Abbott, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Siemens Diagnostics, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Di Biagio Antonio	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Di Perri Giovanni	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-	Board; Onorari per ECM;

	Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Finanziamenti di ricerca
Di Pietro Massimo	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
El Hamad Issa	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Errico Margherita	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Janssen Cilag, ViiV Healthcare	Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma all'istituzione di appartenenza
Gaeta Giovanni Battista	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck -Schering, Roche, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gargiulo Miriam	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Gervasoni Cristina	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM;
Galli Massimo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giacomet Vania	Nessuna	Nessuna
Giannini Adriana	Nessuna	Nessuna
Gianotti Nicola	Abbott, Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giaquinto Carlo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Pasteur MSD, Tibotec	Board; Finanziamenti di ricerca
Girardi Enrico	Abbot, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gori Andrea	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Grossi Paolo	Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Guaraldi Giovanni	Bristol-Myers Squibb, Contura, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme; Theratechnologies, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM, Finanziamenti di ricerca.
Lazzarin Adriano	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Lichtner Miriam	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Liuzzi Giuseppina	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences,	Onorari per ECM
Lo Caputo Sergio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Roche, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Maggi Paolo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Maggiolo Franco	Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, Pfizer	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Marchetti Giulia	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Marcotullio Simone	Abbott/Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag. Vaxxit SRL: cessione quote 25.01.2016.	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma agli enti di appartenenza.
Maserati Renato	Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Mastroianni Claudio	Abbott/Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Matteelli Alberto	Nessuna	Nessuna
Mazzotta Francesco	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, Novartis, Viiv Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Menichetti Francesco	Nessuna	Nessuna
Mussini Cristina	Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Nozza Silvia	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Oldrini Massimo	Gilead Sciences	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma agli enti di appartenenza.
Parrella Roberto	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Chiesi	Onorari per ECM
Paruti Giustino	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Pascucci Maria Grazia	Nessuna	Nessuna
Perno Carlo Federico	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Prestileo Tullio	Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag,	Onorari per ECM
Puoti Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Schering Plough, ViiV Healthcare.	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca

Puro Vincenzo	Gilead Sciences	Board
Rancilio Laura	Nessuna	Nessuna
Ravizza Marina	Nessuna	Nessuna
Rezza Gianni	Nessuna	Nessuna
Rizzardini Giuliano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Rusconi Stefano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Santoro Maria	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Sighinolfi Laura	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Stagnitta Maria	Nessuna	Nessuna
Starnini Giulio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Onorari per ECM
Tamburrini Enrica	Nessuna	Nessuna
Tambussi Giuseppe	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Tavio Marcello	Abbott, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Torti Carlo	Nessuna	Nessuna
Vaccher Emanuela	Merck Sharp & Dohme, Serono, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Vella Stefano	Abbott, Gilead, Janssen- Cilag, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Viscoli Claudio	Astellas, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Nordic, Pfizer	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Visintini Raffaele	Abbott	Onorari per ECM
Vullo Vincenzo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Zaccarelli Mauro	Abbott/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM
Zuccotti Gian Vincenzo	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca