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

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



Riscoprire un momento di unità e confronto su una materia così delicata quale quella delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 è oggi imprescindibile e doveroso non solo nei confronti di tutti gli operatori sanitari e dei pazienti del nostro paese, ma anche dei decisori sanitari regionali e locali, al fine di garantire un corretto standard di cura di una patologia troppo spesso dimenticata.

Se, con preoccupazione, i dati di epidemiologia del nostro paese ci dicono che il numero delle persone inconsapevoli della loro infezione da HIV è tutt'altro che limitato, tuttavia, poter dire che l'assistenza clinica e diagnostica ora ha uno strumento solido in più a disposizione, ci conforta e ci rassicura.

Come Responsabili Istituzionali di questo progetto storico, non possiamo fare altro che compiacerci dell'enorme energia che tutti i partecipanti hanno profuso per la sua realizzazione e compimento.

Oltre che un ringraziamento doveroso a tutti gli attori, non nascondiamo che siamo orgogliosi nel poter costatare come l'entusiasmo, la discussione anche accesa, le diverse prospettive, riescano poi, infine, a convergere in una sintesi lucida ed elevata, in nome delle esigenze assistenziali di questa tremenda epidemia, che sono il vero motore di questo progetto.

Barbara Ensoli
Mauro Moroni

Questo tempestivo aggiornamento delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 è stato progettato e realizzato con l'obiettivo di definire le indicazioni al governo clinico di questa patologia, in linea con quanto già fatto in altre nazioni europee, attraverso una partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti. Hanno partecipato con entusiasmo e grande spirito di collaborazione diversi organismi istituzionali, associazioni dei pazienti e numerosi specialisti.

Il progetto prevede la pubblicazione della attuale versione ed una continuità nella stesura delle prossime versioni con il coinvolgimento del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Si cercherà di assicurare la divulgazione delle presenti Linee Guida a tutte le strutture e persone coinvolte e interessate.

Si è cercato di rendere omogeneo il testo in tutti i suoi capitoli e per alcuni argomenti complessi sono state scelte formulazioni sintetiche per fornire uno strumento utile all'applicazione pratica delle indicazioni. Il largo uso di Tabelle, che speriamo risultino di facile consultazione, ne è un esempio pratico.

Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto di redazione delle Linee Guida non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere una pubblicazione autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione e l'applicazione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni.

Adriano Lazzarin

INTRODUZIONE METODOLOGICA

Obiettivi e definizione del target

L'obiettivo principale dell'opera *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Modalità di definizione degli argomenti clinici chiave e dei quesiti principali

Gli argomenti sono stati derivati dall'analisi della letteratura scientifica, dalla valutazione comparativa di altri documenti di linee-guida e dalla esperienza clinica (si veda il successivo piano dell'opera). I quesiti principali e i bisogni clinici sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

Criteri di composizione dell'HIV/AIDS Italian Expert Panel, organizzazione e piano di stesura dell'opera

Su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), formalmente incaricato dal Ministro, l*'HIV/AIDS Italian Expert Panel* (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute, e da esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

Sono stati stabiliti gli organi di governo (Comitato Esecutivo – CE) e coordinamento (Coordinatore, Coordinatori Editoriali e Responsabili Istituzionali) dell'EP, il cui criterio generale di composizione è stato il principio della competenza clinica e scientifica e quello di *expertise* sugli aspetti chiave della patologia, ivi comprese le sue implicazioni sociali e culturali. Il criterio specifico di scelta dei membri dell'EP ha riguardato vari aspetti di conoscenza ed esperienza clinico-scientifica, esperienza come appartenente ad associazioni pazienti o comunque associazioni operanti nel settore, *expertise* metodologica e di gestione, nonché di implementazione e sintesi.

E' stato redatto un piano di stesura dell'opera, il numero di battute assegnate a ciascun capitolo, l'organizzazione metodologica ed editoriale comprese le necessità di Tabelle, Grafici, Algoritmi, nonché l'individuazione degli elementi di raccordo con la precedente edizione.

L'EP è stato organizzato in gruppi di lavoro, in base alle competenze specifiche. In ciascun gruppo sono stati identificati un coordinatore di gruppo e un responsabile della stesura del capitolo, tuttavia è stata lasciata ampia libertà ai gruppi nella eventuale ridefinizione dei ruoli interni a seconda delle necessità, al fine di garantire il compimento delle vari parti dell'opera.

CNAIDS-ISS e SIMIT hanno quindi firmato un accordo in merito ai compiti di divulgazione dell'opera e traduzione, affidati a quest'ultima.

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 due 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*).

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 educazionali 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.

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni 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) e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze). Il *grading* utilizzato [modificato da 1, 2], è di seguito riportato:

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A	Fortemente raccomandato.
B	Moderatamente raccomandato.
C	Opzionale.

LIVELLO DI EVIDENZA

LIVELLO I	I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati.
LIVELLO II	I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte.
LIVELLO III	Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed (March 18, 2010).

2. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? Bollettino di informazione sui farmaci XIII 2006 n.5:217-221.

Metodologia del processo di consenso, formale e informale

I gruppi di lavoro hanno stabilito una pianificazione del lavoro ed elaborato un prodotto attraverso la verifica progressiva dei contenuti attraverso contatti via mail, con i quali è stato redatto il lavoro e raggiunta la condivisione, sia sui contenuti che sul grado di raccomandazione. Nei casi in cui tale consenso non era unanime, i problemi aperti sono stati riportati al CE che ha stabilito un ulteriore percorso per la evoluzione delle parti dell'opera e per il raggiungimento del consenso con il gruppo di lavoro.

Metodo di sintesi e approvazione del lavoro

Tutte le parti sono state inviate al CE per la revisione finale. Il CE le ha esaminate, esprimendo una valutazione attraverso schede specifiche in cui erano suddivisi i commenti di natura tecnica e di tipo editoriale. Il resoconto finale del CE è stato trasmesso ai gruppi incaricando il coordinatore di gruppo o suo delegato di favorire la rielaborazione delle parti dell'opera da parte del gruppo stesso in relazione con le valutazioni espresse dal CE. Laddove necessario, i gruppi di lavoro e il CE hanno interagito direttamente in *mailing list* aperte al fine di arrivare al massimo livello di condivisione. Il CE ha quindi redatto in via definitiva l'opera, che è stata inviata per le valutazioni finali a tutti i membri dell'EP.

Alla fine del processo sopra descritto si è tenuto un incontro che ha visto coinvolti la maggior parte dei membri dell'EP disponibili. Le parti con più novità rispetto all'edizione precedente sono state approfonditamente discusse e si è raggiunta una sintesi. Il documento è stato, infine, approvato all'unanimità e trasmesso per l'approvazione finale alla Commissione Nazionale AIDS.

Proposta di istituzione di creazione di indicatori

Successivamente alla approvazione finale, l'opera è stata pubblicata sui siti del Ministero della Salute e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali.

E' intenzione degli organi di governo istituire indicatori da divulgarsi principalmente tra i medici operanti nel settore, ma anche tra gli altri attori, che possano aiutare le successive stesure/aggiornamenti dell'opera a risolvere potenziali criticità nell'applicazione di quanto scritto nell'opera.

Strategia di divulgazione dell'opera

Come detto in precedenza, CNAIDS-ISS e SIMIT hanno firmato un accordo in merito ai compiti di divulgazione dell'opera e traduzione, affidati a quest'ultima. La strategia di disseminazione è basata sulla redazione anche di una versione breve. E' stata inoltre prevista una versione a forma di articolo scientifico originale, da inviare per pubblicazione a rivista internazionale specializzata *peer-reviewed*.

Piano di aggiornamento dell'opera

Sono evidenziati in giallo i cambiamenti rispetto all'edizione precedente (Ottobre 2011). L'opera sarà soggetta a revisione periodica (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 significativo sulla pratica clinica).

Andrea Antinori
Orlando Armignacco
Giampiero Carosi
Simone Marcotullio
Francesco Mazzotta
Evangelista Sagnelli
Stefano Vella

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

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

Ensoli Barbara, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS, Roma*
Moroni Mauro, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Coordinatore

Lazzarin Adriano, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Coordinatori Editoriali

Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS; Nadir Onlus, Roma*

Comitato Esecutivo

Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS; Nadir Onlus, Roma*
Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*

Membri Istituzionali

Oleari Fabrizio, *Ministero della Salute, Roma*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
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*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
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, *Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo*
Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cinque Paola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
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, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*
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*
Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
Floridia Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Gaeta Giovanni Battista, *II Università di Napoli, Napoli*
Gervasoni Cristina, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Giacomet Vania, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
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*
Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Lo Caputo Sergio, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
Maggi Paolo, *Policlinico di Bari, Bari*
Maggiolo Franco, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Malena Marina, *Centro di Medicina Comunitaria ULSS 20, Verona*
Marchetti Giulia, *Università degli studi di Milano, Milano*
Maserati Renato, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Nicastri Emanuele, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Nozza Silvia, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
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, A*zienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
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*
Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
Spina Michele, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
Starace Fabrizio, *Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena*
Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Sterrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi, Firenze*
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 degli Studi di Brescia, Brescia*
Tozzi Valerio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
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

Cagarelli Roberto, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
Caraglia Anna, *Ministero della Salute, Roma*
Dell'Isola Serena, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Manfredini Valeria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Menozzi Marianna, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
Parisi Saverio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pezzoli Maria Chiara, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*

Past Members

Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano*, *Milano*
Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Trotta Maria Paola, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*

PIANO DELL'OPERA

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

Sezione 1 - Adulti e Adolescenti: indicazioni generali

Valutazione e preparazione del paziente
Diagnostica virologica
Diagnostica immunologica
Quando Iniziare
Come Iniziare
Come Continuare dopo la soppressione virologica: strategie di ottimizzazione della cART
Gestione del Fallimento terapeutico e Strategie Alternative
Aderenza e Qualità della Vita
Farmacologia Clinica, Interazioni farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 2 – Patologie associate all'infezione da HIV/AIDS

2.a Patologie non infettive associate all'infezione da HIV/AIDS
Malattia cardiovascolare, epatica, dell'osso, lipodistrofia, renale, disfunzioni sessuali, deficit di vitamina D
Disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici
Tumori

2.b Patologie infettive associate all'infezione da HIV/AIDS
Infezione da virus epatitici
Malattia tubercolare
Infezioni Opportunistiche

Sezione 3 - Popolazioni a cui porre particolare attenzione
Paziente Anziano
Paziente Donna
Paziente Immigrato
Paziente Pediatrico

Sezione 4 - Condizioni a cui porre particolare attenzione
Tossicodipendenza e/o Alcol-dipendenza
Detenzione
Gravidanza

Sezione 5 - Situazioni a cui porre particolare attenzione
Trapianti
Profilassi post-esposizione
Vaccinazioni

Allegati
1: Approfondimenti su disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici
2: Centri trapiantologici

Documenti complementari collegati
1: Infezioni Opportunistiche: raccomandazioni terapeutiche per patologia
2: HIV e gravidanza
3: Paziente pediatrico e adolescente

Riferimenti Bibliografici Generali

SEZIONE 1

Adulti e Adolescenti: indicazioni generali

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Introduzione

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è da considerarsi un momento cruciale nella gestione dell'infezione da HIV. Pertanto, l'inizio della cART richiede sia una particolare competenza da parte del curante sia la comprensione e la condivisione da parte del paziente.

La comunicazione medico-paziente e la qualità della loro relazione possono fortemente influenzare l'accettazione di questa nuova fase. In particolare, la capacità di instaurare un rapporto di reciproca fiducia nella relazione condiziona la disponibilità del paziente ad accettare e condividere la prescrizione terapeutica.

E' dunque fondamentale valutare i livelli di ricettività del singolo, che dipendono da variabili di tipo sociale, cognitivo ed emotivo, capaci di condizionare la comprensione o la distorsione dei messaggi informativi che gli sono forniti. Si sottolinea come una efficace informazione dipenda sia dall'abilità del dire, ma soprattutto dalla capacità di ascoltare e di capire [1].

Pertanto prima di prescrivere l'inizio della terapia antiretrovirale i medici sono chiamati a valutare [AIII]:

- √ La *percezione del paziente* relativa al suo bisogno personale di assumere la terapia;
- √ La *disponibilità del paziente* ad assumere la terapia;
- √ La *conoscenza del paziente* relativa al percorso terapeutico**,** all'efficacia dei farmaci prescritti e alla loro potenziale tossicità;
- √ Le *preoccupazioni del paziente* relative:
  - Ai potenziali effetti avversi della terapia antiretrovirale di combinazione e di specifici farmaci antiretrovirali;
  - Alle possibili conseguenze negative sociali (come, per esempio, le interferenze con lo stile di vita);
- √ I possibili *problemi psicologici o neurocognitivi* che possono inibire l'adesione;
- √ I *fattori socioeconomici* che potrebbero incidere sull'aderenza alla terapia (tra cui, ma non limitato a), l'assenza di dimora stabile, la precarietà economica, la mancanza di riferimenti familiari o sociali di supporto, l'immigrazione (soprattutto se recente e/o non in regola) [2-6].

Percezione del paziente relativa al suo bisogno personale di assumere la terapia e ruolo della stessa nella prevenzione della trasmissione secondaria

L'inizio della terapia antiretrovirale non è necessariamente legato alla presenza di una sintomatologia clinica. Pertanto è possibile che il paziente asintomatico abbia una non corretta percezione relativa alla sua necessità/indicazione ad assumere la terapia. È fondamentale in questa situazione esplicitare i criteri che suggeriscono o impongono l'inizio dei farmaci antiretrovirali chiarendo che l'evoluzione della malattia non è necessariamente correlato con la presenza di disturbi clinici avverti dal paziente. E' anche necessario informare il paziente del ruolo della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione secondaria dell'infezione (TasP, Treatment as Prevention), indagando quindi se vi sono condizioni che comportino elevato rischio di trasmissione: coppia siero discordante oppure in caso di soggetti che riportano ripetuti episodi di rapporti non protetti e/o con patologie acute a trasmissione sessuale. L'inizio della terapia in questo contesto, in assenza di ragioni cliniche, può avvenire sempre solo in caso di paziente motivato (si veda il

capitolo “Quando iniziare”). E’ comunque opportuno fornire sempre al paziente informazioni in merito a comportamenti a rischio di trasmissione e a tutte le strategie di prevenzione esistenti.

Si raccomanda pertanto al curante di esplicitare i criteri generali e quelli specifici per il singolo paziente che sono alla base dell’indicazione ad iniziare della terapia antiretrovirale [AIII].

Disponibilità del paziente ad assumere la terapia

La proposta di iniziare la terapia deve essere, dopo il colloquio iniziale, condivisa con il paziente cui spetta la decisione finale al riguardo. Qualora il paziente si dimostrasse incerto o ancora non pronto a iniziare la terapia, è consigliabile tranquillizzarlo e rimandare la rivalutazione del problema ad una visita successiva. Tuttavia, se un paziente si presenta in una situazione che necessita di iniziare immediatamente la terapia (ad esempio diagnosi di AIDS o conta dei CD4+ molto bassa) il medico deve prescrivere i farmaci indicati e fornire il massimo supporto all'aderenza del paziente, in particolare nelle prime settimane. In merito all’aderenza, si rimanda alla parte dedicata delle presenti Linee Guida per tutti gli approfondimenti relativi alla materia.

Si raccomanda pertanto al curante di non forzare la volontà del paziente relativamente all’inizio della terapia giacché può essere controproducente e può essere la premessa per successivi fallimenti relazionali e terapeutici. Tuttavia, in caso di indicazione stretta ad iniziare il trattamento, va supportata in modo efficace l’aderenza [AIII].

Nel caso il paziente accettasse di assumere la terapia come consigliato dal medico è fondamentale spiegare con chiarezza ed esemplificazioni:

1. Il significato e l’importanza dell’aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti (perché si consigliano certe modalità di assunzione? Perché è necessario fare attenzione al rapporto cronologico cibo/farmaci? Perché assumere sempre le dosi indicate?);
2. Le conseguenze di una mancata aderenza (ridotta efficacia della cura; emergenza di mutazioni e resistenze ai farmaci assunti).

Si raccomanda pertanto al curante di dedicare una particolare attenzione nel colloquio con il paziente al tema della modalità di assunzione della terapia; devono essere esplicitati sia i rischi di una ridotta aderenza sia le risorse utili a migliorarla [AIII].

Conoscenza del paziente relative al percorso terapeutico, all’efficacia dei farmaci prescritti e alla loro potenziale tossicità

La comprensione di un messaggio è strettamente legata sia all’esaustività del contenuto sia ad aspetti culturali e sociali propri di chi ascolta. Tenendo conto di questa premessa chiave, è pertanto opportuno:

- Spiegare i motivi per cui è opportuno iniziare una cART in quel momento/fase clinico/a (per es.: mostrare, possibilmente in forma semplificata, qualche dato che possa far comprendere meglio la ragione per cui il curante ritiene utile l’inizio di un trattamento farmacologico piuttosto che un altro);
- Fare comprendere il razionale delle terapie di combinazione (per es.: perché più farmaci associati? Che effetti hanno? Quali i benefici/le conseguenze attese?);
- Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la valutazione clinica (Quali parametri ci indicheranno l’efficacia della terapia? Cosa “andremo a verificare” nel prossimo prelievo?);
- Evidenziare i benefici derivanti dalla cART, nonché i limiti, con particolare attenzione ai possibili effetti collaterali dei singoli farmaci e delle varie combinazioni;

- Esplicitare al paziente i possibili effetti collaterali della cART al fine di prepararlo a tale evenienza e se possibile contenere la perdita di aderenza e il deterioramento della fiducia nel rapporto medico- paziente [7,8];
- Informare il paziente che, viste le lunghe prospettive di vita della persona con HIV laddove trattata con terapia antiretrovirale e vista la necessità, allo stato dell'arte, di assumere la cART indefinitamente, il suo percorso terapeutico complessivo è destinato a cambiare negli anni, chiarendo fin da subito che "cambiare terapia" non è una cattiva notizia, bensì fa parte di precise strategie di gestione della patologia miranti a calibrare la cART sul paziente stesso, a seconda delle esigenze di insorgenza di comorbosità, prevenzione delle stesse attraverso una periodica valutazione del rischio, aggiornamento dello schema terapeutico per qualunque causa. Esplicitare che nella vita del paziente si alterneranno regimi terapeutici "più semplici" da assumere (minor numero di pillole e somministrazioni) e altri "più complessi" (più pillole e somministrazioni), chiarendo anche che – previa attenta valutazione del curante - il concetto di "triplice terapia sempre" è oggi stato parzialmente rivisto in favore di una strategia d'attacco forte (induzione) a tre farmaci e una successiva possibile strategia di mantenimento, che può contemplare anche la prescrizione di un regime con meno di tre farmaci.

Si raccomanda pertanto al curante di fornire al paziente informazioni approfondite su efficacia e possibile tossicità della terapia antiretrovirale in una prospettiva di gestione a lungo termine considerando [AIII]*:*

- *L'ambiente e il contesto sociale in cui vive;*
- *Il luogo e il tipo di lavoro;*
- *Le abitudini di vita e i ritmi delle attività quotidiane;*
- *Le abitudini alimentari e voluttuarie;*
- *Le terapie convenzionali e non convenzionali in corso;*
- *Gli interessi ricreazionali;*
- *La rete relazionale e affettiva su cui il paziente può contare.*

Preoccupazioni del paziente relative ai potenziali effetti avversi della terapia antiretrovirale di combinazione e di specifici farmaci antiretrovirali e alle possibili conseguenze negative sociali

Le preoccupazioni del paziente relative ai potenziali effetti avversi della cART e alle possibili conseguenze negative sociali della terapia possono rappresentare un ostacolo nella corretta assunzione della terapia antiretrovirale. Pertanto in presenza di perplessità da parte del paziente è opportuno:

- Ribadire i concetti già espressi precedentemente e confermare i vantaggi della cura e la necessità di un'aderenza ottimale, possibilmente indicando con semplicità e chiarezza il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali atti della vita quotidiana (anche per iscritto);
- Sottolineare che vi sono altre opzioni di terapia, nel caso il primo regime risultasse mal tollerato o poco efficace. Anche in caso di emergenza di virus resistenti, va ricordata la possibilità di utilizzare nuovi farmaci efficaci;
- Confermare in ogni caso la disponibilità del curante e del centro clinico a garantire al paziente ogni tipo di intervento assistenziale, anche in caso di difficoltà impreviste, assicurando accessi o reperibilità telefoniche dedicate;
- Fornire al paziente, laddove possibile, i recapiti di associazioni di pazienti disponibili per un sostegno;
- Riconsiderare l'opportunità di un supporto psicologico e/o sociale.

Si raccomanda pertanto al curante [AIII] *di fornire al paziente supporti adeguati che comprendono:*

- *Informazioni dettagliate su i vantaggi della cura e sulla possibilità di effettuare cambi di terapia in caso di tossicità;*
- *Informazioni sulla disponibilità di un referente presso il centro clinico in grado di garantire al paziente assistenza anche in caso di difficoltà impreviste;*
- *La segnalazione dei servizi forniti dalle associazioni dei pazienti.*

Possibili problemi psicologici o neurocognitivi che possono inibire l'adesione

È noto che la depressione, l'ansia e il deterioramento cognitivo sono significativamente associate con bassa aderenza [9,10]. È pertanto opportuno indagare lo stato psico-fisico del paziente, rilevando eventuali comorbosità o facendo emergere componenti ansioso-depressive, eventualmente correlabili a esperienze passate, alla sieropositività o alla prospettiva di iniziare la terapia.

Si raccomanda pertanto al curante di prestare particolare attenzione allo stato psichico del paziente, intervenendo con adeguati supporti psicologici e psichiatrici laddove se ne ravvisi la necessità [AIII].

Fattori socioeconomici che potrebbero incidere sul aderenza alla terapia

Lo status socio-economico di un paziente ha un effetto più marcato sull'aderenza rispetto ad altri determinanti sanitari. I medici pertanto dovrebbero essere consapevoli dello status socio-economico dei pazienti e dovrebbero adoperarsi per far attivare un sostegno sociale, se necessario. Particolare attenzione va prestata al paziente straniero: va valutata l'utilità di ricorrere ad un mediatore culturale nel rispetto della privacy del paziente. Il mediatore può aiutare sia a risolvere problemi linguistici e sia consentire di superare le barriere culturali che possono compromettere l'aderenza.

In particolare:

- Il paziente straniero va aiutato nella acquisizione dei documenti necessari ad ottenere un'assistenza gratuita qualora ne sia sprovvisto;
- Il diverso contesto linguistico e culturale può richiedere più di un colloquio per stabilire un rapporto di "alleanza terapeutica";
- Cercare di rendere disponibili - presso il centro clinico - strumenti descrittivi ed informativi (es.: materiale visivo, grafici, ecc.) scritti in una lingua comprensibile al paziente;
- Il paziente deve sapere che in ogni momento del suo percorso di cura un mediatore culturale potrà essere a disposizione per risolvere eventuali incomprensioni emergenti;
- Laddove il concetto di concepimento e procreazione è avvertito come essenziale, il paziente va rassicurato sul fatto che l'infezione e/o la terapia non precludono progetti di genitorialità.

Si raccomanda pertanto al curante di prestare la massima attenzione alle possibili barriere rappresentate dallo stato di integrazione economico, sociale e culturale del paziente [AIII].

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1 in associazione ad antigeni virali, confermata da metodica in immuno blotting e/o determinazione di acidi nucleici virali, con 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).

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) [1] e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia). In particolare, la viremia dovrebbe essere misurata ad intervalli regolari in tutti i pazienti HIV infetti dal momento in cui entrano in cura, soprattutto nei pazienti che iniziano una terapia antiretrovirale, in quanto la viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica [AI].

Metodiche disponibili per la quantificazione dell'HIV-RNA plasmatico

La conta del numero di copie di HIV-RNA è stata effettuata per molti anni con uno dei tre seguenti metodi : RT (*reverse transcriptase*)-PCR; NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*); b-DNA (*branched DNA amplification*). Si tratta di tre metodi con un limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL.

Sono divenuti disponibili recentemente almeno 3 metodi commerciali che impiegano Real-Time PCR con sensibilità analitiche di 20-40 copie/mL [2,3]; le differenze nelle prestazioni delle metodiche verso i ceppi appartenenti a sottotipi B e non-B, così come i livelli inferiori di sensibilità, sono oggetto di ulteriori miglioramenti [4,10].

In particolare, studi recenti mostrano una notevole affidabilità dei sistemi basati su Real Time, significativamente maggiore dei sistemi precedenti. I metodi basati su Real time rappresentano, oggi, lo standard of care nella grande maggioranza dei centri qualificati [6, 8-10]. *Sulla base dei nuovi dati, il loro utilizzo è pertanto fortemente raccomandato, al posto delle metodiche non-real time in tutti i laboratori che effettuano i test di quantificazione della viremia di HIV* [AI].

E' importante ricordare che esiste una certa variabilità nei valori (almeno 0,3 Log_{10}, fino a 0,5 Log_{10} considerando anche lo scarto legato alla manualità), e pertanto è importante che *il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica* [AII]. Inoltre, per le stesse ragioni, è importante che *il dato di viremia basale* (prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, cioè su paziente *naive*) *venga confermato da due determinazioni consecutive, eseguite a distanza di non più di tre mesi l'una dall'altra* [AII].

Si stanno standardizzando delle metodiche ultra sensibili che consentono di quantificare fino ad una copia di HIV-1 RNA plasmatico per mL utilizzate ad oggi ai fini di ricerca [11-13]. I risultati sono molto incoraggianti, tuttavia il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora in fase di valutazione, sia perché le metodiche non sono validate, sia perché non esistono ancora indicazioni chiare riguardo il ruolo che tale quantificazione ultrasensibile possa determinare nella decisione terapeutica (vedi sotto) [14-17].

Definizioni virologiche

Soppressione virologica indica il raggiungimento della viremia a valori non misurabili. L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e di mantenere la soppressione virologica per il maggior tempo possibile [AII] [18,19]. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si indica attualmente il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL come soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico. Studi sono in corso al fine di verificare se valori di viremia ancora più bassi siano predittivi di outcome clinico (marcatore prognostico) o terapeutico (marcatore di efficacia) [14-17,20].

E' stato suggerito che i livelli di viremia tra 40-49 copie/mL e < 40 copie/mL siano predittori indipendenti di rebound > 50 e > 400 copie/mL, e di fallimento nei successivi 12 mesi. La soglia di 50 copie/mL potrebbe quindi nel futuro essere riconsiderata [16,19,20]. La scelta di un metodo di monitoraggio robusto e sensibile è critica.

Al momento, le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di considerare come fallimento virologico valori di viremia ≥ 50 copie/mL [AI].

All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento. In tale momento, se la terapia è efficace, si dovrebbe ottenere una riduzione pari ad almeno 1 Log_{10} rispetto al basale [AII]*; il test sarà ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità* [BII]*. Nei pazienti naive in follow-up o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato e di successo, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi* [AII].

Il mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della terapia, oppure un incremento della viremia dopo iniziale soppressione suggeriscono l'opportunità di interventi volti a:

- Incrementare l'aderenza del paziente al trattamento [AII];
- *Eseguire il test di resistenza ai farmaci antivirali, raccomandato comunque anche prima dell'iniziale somministrazione della terapia antiretrovirale* [AI].
- ,Valutare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci (biodisponibilità) [BIII] e le eventuali interazioni farmacologiche [AII];

Le indicazioni di cui sopra sono finalizzate al raggiungimento e al mantenimento della soppressione virologica, se necessario modificando il regime terapeutico in uso.

Va segnalato che, soprattutto in caso di viremie pre-terapia particolarmente elevate, il raggiungimento di viremia non rilevabile potrebbe richiedere tempi superiori a 6 mesi. In tali circostanze, un attento monitoraggio della viremia, anche molto ravvicinata, può permettere di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa [BII]. In questi casi di difficile interpretazione, ai fini di ridurre il rischio di evoluzione verso lo sviluppo di farmaco-resistenza, può essere considerato un utilizzo preferenziale di farmaci ad alta barriera genetica [CIII].

Poiché l'attivazione del sistema immunitario in risposta ad infezioni subentranti o a stimolazioni vaccinali può causare l'incremento (transitorio) della viremia, questa dovrebbe essere considerata con cautela se misurata in prossimità di tali eventi, (≤ 4 settimane). In ogni caso, essa non dovrebbe essere considerata come indicatore di fallimento virologico, se non confermata da almeno un'altra determinazione consecutiva, eseguita al termine dell'evento che ha causato l'attivazione [BI].

Resistenze

La prevalenza di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (NRTI, NNRTI, PI) in pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 12% (circa il 13% nei sottotipi B e il 9% nei sottotipi non-B) [21], e con gli anni è andata lentamente diminuendo, sia complessivamente sia a livello delle specifiche classi di farmaci (soprattutto inibitori della proteasi). Tale prevalenza di resistenze risulta essere significativamente più elevata in pazienti con sieroconversione recente [22-24], ed è influenzata da tutta una serie di fattori quali modalità di trasmissione, età, carica virale , sottotipo [21, 24]. Inoltre va sottolineato che essa è molto variabile sul territorio, e si discosta in modo significativo da regione a regione, e anche da zona a zona, dipendendo essa da molteplici fattori soggetti a grande variabilità territoriale.

E' da iniziare a valutare anche la resistenza trasmessa agli inibitori dell'integrasi nei pazienti naive alla terapia che inizino tale classe di farmaci. Sono stati infatti riscontrati i primi casi di pazienti naive alla terapia antiretrovirale con mutazioni per gli inibitori dell'integrasi ed è stato visto come in tali casi ci sia una maggiore difficoltà nel raggiungere la soppressione virale [25, 26].

Nei casi di fallimento virologico alla terapia antiretrovirale, siano essi unici o multipli, si registra frequentemente l'emergenza di ceppi virali resistenti ai farmaci, soprattutto nei confronti di farmaci a barriera genetica più bassa. Anche se il numero di pazienti con ceppi virali resistenti è diminuito rispetto al passato [27], questo rappresenta comunque una percentuale consistente di pazienti con una anamnesi di precedenti fallimenti virologici, unici o multipli. Va infine segnalato che permangono gruppi, localmente anche rilevanti, di pazienti trattati dagli anni '90 con duplice terapia, caratterizzati da resistenze multiple alla gran parte delle classi di farmaci oggi disponibili. Tali pazienti, pur essendo un numero residuale rispetto alla maggioranza dei trattati, richiedono un notevole impegno per il trattamento, con costi terapeutici sostanzialmente più elevati.

Nei pazienti naive alla terapia antiretrovirale, l'importanza del test di resistenza prima dell'inizio della terapia antivirale è stata ulteriormente confermata da due recenti studi [28,29]. In particolare, uno studio ha mostrato come al giorno d'oggi in pazienti naive al trattamento antiretrovirale che iniziano il primo regime guidato dal genotipo la percentuale di successo a 48 settimane è maggiore del 90% [29]. L'altro studio ha altresì dimostrato come pazienti con resistenza trasmessa che iniziano una terapia di prima linea genotipo-guidata hanno una probabilità di successo virologico paragonabile a quella osservata nei pazienti con virus wild type [28]. E' da segnalare che in soggetti con resistenza trasmessa a qualunque classe, l'uso di NNRTI si accompagna a un'efficacia ridotta [28].

Il test di resistenza rappresenta quindi uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo della viremia non rilevabile, e dell'omeostasi immunitaria e clinica.

L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, ed è il caso italiano, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore a 1% [30]; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia [31-33].

Per questi motivi, l'impiego dei test di resistenza è attualmente raccomandato sia per la scelta della terapia di prima linea [AII]* *che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico* [AI]. In particolare:

- In pazienti *naive*, dovrebbe venire sottoposto a test di resistenza il campione più vicino possibile al momento della diagnosi dell'infezione, sia che si tratti di pazienti con infezione acuta o recente, sia che si tratti di pazienti in cui la datazione dell'infezione non è ben definibile [AII]*. La ripetizione del test di resistenza in pazienti *naive,* al momento dell'inizio della terapia non è generalmente ritenuto necessario, anche se esso può dare indicazioni riguardo l'evolitività del virus e la cinetica di scomparsa delle mutazioni (in soggetti con resistenza trasmessa) . Tuttavia, in pazienti selezionati in cui si riconosca una perpetuazione di comportamenti a rischio, la ripetizione del test di resistenza potrebbe venire considerata, dato il possibile rischio di superinfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti [BIII].

- I pazienti *in fallimento virologico* (due determinazioni consecutive della viremia > 50 copie/mL) vanno sottoposti a test di resistenza al fine di impostare al meglio la terapia antivirale successiva. E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia fallita è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi (come accade in caso di test eseguito durante sospensione della terapia, con conseguente reversione, parziale o totale, delle mutazioni sviluppatesi durante il fallimento) [AI].

- Il test ha alte probabilità di successo in caso di viremia $\geq$ 500 copie/mL. In individui con viremia tra 100 e 500 copie/mL, il test ha tassi di successo ancora largamente superiori al 50%, e pertanto va comunque considerato [BII]. Infine, in diversi centri italiani il test viene eseguito con successo e di routine anche a viremie rilevabili ma inferiori a 100 copie/ml, e pertanto può essere considerato informativo e riproducibile anche a tali livelli [BII] [34].

* = In assenza di studi randomizzati, la forza di raccomandazione e il livello di evidenza sono imposti dal rispetto metodologico delle evidenze presenti in letteratura che, pur forti, rimangono di coorte. Tuttavia, appare utile ribadire con forza l'importanza dell'impiego dei test di resistenza per la scelta della terapia antiretrovirale d'esordio al fine di escludere la presenza di eventuali mutazioni genotipiche. Ad ulteriore supporto di ciò, da non trascurare la prevalenza di farmaco-resistenze nel paziente naive in aumento negli ultimi anni ed attorno al 10-12% in Italia e la presenza di farmaci antiretrovirali a bassa barriera genetica raccomandati come prima scelta nella quasi totalità dei pazienti.

Valutazione e interpretazione della resistenza ai farmaci antiretrovirali

E' effettuata con test genotipici (rilievo di mutazioni genomiche associate a resistenza virale) o test fenotipici (rilievo di significativi incrementi delle concentrazioni di farmaco necessarie per inibire la crescita del virus *in vitro*).

L'interpretazione dei risultati dei test di resistenza (sia genotipici sia fenotipici) è complessa, specialmente per quanto riguarda i nuovi farmaci recentemente introdotti nella pratica clinica. Sebbene siano stati determinati i *cut-off* di resistenza fenotipica associati alla risposta clinica per molti farmaci, tali *cut-off* sono variabili a seconda del test impiegato, a seconda delle caratteristiche dei pazienti studiati ed a seconda della metodologia statistica adottata. Peraltro, anche gli algoritmi interpretativi delle resistenze genotipiche soffrono di limitazioni relative alle caratteristiche dei pazienti studiati e alla metodologia statistica adottata. Metodologie statistiche avanzate sono state applicate per stimare la resistenza fenotipica a partire dalla sequenza genotipica (fenotipo virtuale) o per stimare la risposta virologica, a partire dal rilievo di mutazioni genotipiche e da caratteristiche cliniche selezionate: tali approcci metodologici non sono stati ancora completamente validati.

Il *deep-sequencing* è stato utilizzato per valutare l'impatto di specie minoritarie (presenti con prevalenza <15%) resistenti sulla risposta virologica a diversi regimi antiretrovirali. L'impiego di test di resistenza ultrasensibili è attualmente limitato dalla complessità tecnica di queste metodiche e dalla mancanza di una metodica standardizzata validata [CII].

Tale metodologia necessita pertanto di ulteriore validazione prima del suo ingresso nella pratica clinica [35].

Considerando le conoscenze, l'esperienza accumulatasi, la trasferibilità pratica, la diffusa disponibilità sul territorio e i costi, attualmente si preferisce l'impiego dei test genotipici rispetto ai test fenotipici, accompagnati da interpretazione delle sequenze genetiche virali tramite algoritmi gestionali (interpretazione virologica) o, meglio, da interpretazione di esperti che possano

avvalersi, nella valutazione del test, anche di parametri aggiuntivi quali eventuali test di resistenza precedenti, dati immunovirologici e terapeutici (interpretazione virologica e clinica). L'interpretazione migliore è ottenibile in queste ultime condizioni [AII]. *Una valutazione aggiuntiva con test fenotipici può essere utile per i pazienti con quadri di resistenza complessi* [BIII].

Esistono situazioni in cui il reale significato delle mutazioni di resistenza risulta non sempre ben definito. Si tratta delle infezioni da sottotipi non-B di HIV-1. La variabilità genetica riscontrabile tra i diversi sottotipi di HIV-1 va dal 10% al 12% del genoma virale, di cui il 5-6% interessa le sequenze degli enzimi trascrittasi inversa e proteasi, comprendendo mutazioni che, nel sottotipo B, si sono dimostrate associate a mutazioni primarie correlate a resistenza. Va segnalato che nessuno dei sottotipi di HIV-1 del gruppo M (che rappresentano > 99% dei ceppi di HIV-1 circolanti) è naturalmente portatore di mutazioni primarie con prevalenze superiori ai ceppi appartenenti al sottotipo B. In aggiunta, è stato dimostrato che la risposta virologica in pazienti *naive* sottoposti a HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace) non è significativamente differente nei portatori di sottotipi non-B rispetto ai portatori di sottotipi B. Per tali ragioni, le differenze genetiche tra i vari sottotipi virali non hanno supportato dati clinici che suggeriscano una particolare cautela diagnostica e terapeutica nei confronti di ceppi diversi dal sottotipo B.

In tali circostanze, e sulla base delle evidenze attualmente disponibili, la diagnostica dei sottotipi non-B non si discosta da quella in uso corrente per i sottotipi B [BI].

L'aumento dei sottotipi non-B circolanti in Europa, e l'ulteriore incremento percentuale e assoluto di ceppi ricombinanti, indica peraltro cautela nell'interpretazione di dati di laboratorio in pazienti portatori di ceppi non-B, o provenienti da aree geografiche con alta prevalenza di ceppi non-B (soprattutto ricombinanti), nei casi in cui tali dati non collimino con i dati clinici. Esempi di tali circostanze sono: a) Carica virale contenuta/assente a fronte di profondo deterioramento immunologico e/o presenza di sintomatologia clinica (in tal caso è ipotizzabile che il test di carica virale non riconosca propriamente un ceppo virale ad elevata divergenza genetica); b) Assenza completa di mutazioni note a fronte di fallimento virologico confermato e reiterato, soprattutto in caso di trattamento con farmaci a bassa barriera genetica (è ipotizzabile la presenza di mutazioni conferenti resistenza ai farmaci diverse da quelle comunemente note soprattutto in un background genetico divergente).

Come per ogni altro test di laboratorio, anche i risultati dei test di resistenza dovrebbero venire interpretati nel contesto di una prospettiva globale che tenga conto della storia terapeutica del paziente (in particolare, evidenza di mutazioni di resistenza in test precedenti, e precedenti fallimenti virologici), dell'opinione di esperti (non solo per quanto attiene all'aspetto virologico, ma anche per quanto concerne le strategie di terapia antiretrovirale), dell'aderenza del paziente al trattamento e delle caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci somministrati [31, 36, 37] [AI].

In particolare, è essenziale la valutazione della farmaco resistenza anche alla luce di precedenti test, data la possibilità che alcune mutazioni siano non più rilevabili dal plasma, ma permangano nei reservoir cellulari nelle sequenze provirali. Il riscontro di precedenti fallimenti virologici o di resistenze emerse in precedenti test di resistenza rappresentano infatti indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente resistenti, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test per ragioni connesse alla sensibilità della metodica [AII].

Mancano evidenze cliniche in grado di confermare la potenziale utilità della valutazione delle farmaco-resistenze presenti a livello del DNA provirale. Tuttavia, in circostanze particolari, tale analisi appare potenzialmente utile e può essere consigliata in situazioni in cui la determinazione del genotipo su RNA plasmatico non fornisca risultati dirimenti [CIII].

Nota su popolazioni speciali - Il test di resistenza è raccomandato in donne gravide che non stiano assumendo terapia antiretrovirale, prima dell'inizio della stessa, così come nelle donne gravide che assumono terapia antiretrovirale, ma in cui si riscontri un fallimento virologico. Idealmente, il test genotipico di resistenza andrebbe effettuato in epoca pre-concezionale, in modo tale da permettere la disponibilità dei risultati prima dell'inizio della terapia stessa. In ogni caso, l'esecuzione è comunque essenziale per l'eventuale correzione di terapie che si dimostrino inefficaci, allo scopo di ottenere la soppressione virologica, che si associa ad un ridotto rischio di trasmissione verticale del virus, tanto più importante in presenza di mutazioni di resistenza che potrebbero essere trasmesse al nascituro, riducendo, conseguentemente, le sue future opzioni farmacologiche.

Inibitori del legame del virus sulla superficie della cellula

In merito alla nuova classe degli antagonisti del co-recettore CCR5, la sensibilità o resistenza è legata innanzi tutto al tropismo della popolazione virale infettante. La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è anche la sola ad essere suscettibile a questa classe di farmaci.
Il virus che, utilizza esclusivamente il co-recettore alternativo CXCR4 (tropismo X4), sfugge all'azione degli antagonisti del CCR5. Pertanto, nel definire la presenza di resistenza a questa classe assumono importanza i test che rilevano il tropismo della popolazione virale infettante. Al momento è raccomandato un test per la determinazione del tropismo corecettoriale ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista al CCR5 [AI]**.** Inoltre, il test per il tropismo è consigliato per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5 [AII]. La presenza di virus R5-tropico prevale sia nei pazienti *naive* sia nei pre-trattati anche se, nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale, la prevalenza dei virus puramente R5-tropici tende a ridursi nel tempo (>80% riscontrato in popolazioni *naive* al 50-59% negli *experienced* – pre-trattati), mentre viene favorita la comparsa di popolazioni miste (18-19% in *naive*, 41-48% in *experienced*). Le popolazioni totalmente X4-tropiche rimangono residuali (<1% in *naive*, 0.5-4% in *experienced*) [38-43].

Studi recenti hanno mostrato come tale classe di farmaci possa essere potenzialmente attiva anche in virus dual/mixed [44-48]. I dati necessitano, tuttavia, di essere confermati in studi più ampi al fine di trarre conclusioni rilevanti ai fini della pratica clinica.

In relazione al sistema diagnostico da utilizzarsi per la determinazione del tropismo virale, i principali studi su pazienti *naive* e su trial con farmaci antagonisti del CCR5 sono stati condotti con il test fenotipico TROFILE™, registrato da Monogram (CA, USA), disponibile anche nella sua versione più sensibile ESTA (Enhanced Sensitivity Trofile Assay) dalla metà del 2008. Questo test soffre però di limitazioni legate alla logistica e agli alti costi. Pertanto, si è reso necessario lo sviluppo di test alla portata di una rete diffusa di laboratori. Allo scopo sono stati da tempo sviluppati algoritmi interpretativi della sequenza genotipica di V3 da utilizzare per predire il tropismo virale (*inferred tropism*), ed è disponibile letteratura consistente sulla loro specificità e sensibilità in relazione a TROFILE™ [49]. Le linee guida europee, recentemente pubblicate, sottolineano come il test genotipico del tropismo sia il principale strumento diagnostico per la determinazione del tropismo in pratica clinica in Europa [50]. In Italia, una rete di laboratori in grado di effettuare il sequenziamento genotipico e la relativa interpretazione critica ha provveduto attraverso lo studio OSCAR (Optimizing Susceptibility to CCR5 Antagonist Response) alla reciproca validazione ed al confronto dei suoi risultati rispetto al fenotipo ESTA. I risultati ottenuti mostrano che il test genotipico è in grado di discriminare, in modo clinicamente utile, i pazienti con ceppi R5 rispetto a quelli con ceppo prevalente X4 o dual, e che tale test può essere utilizzato nella pratica clinica [51,52] [BII]. Ciò è in accordo con altri studi di coorte che mostrano una sostanziale attendibilità del test genotipico nel guidare l'uso degli inibitori del CCR5 nella pratica clinica [53-56]. Inoltre, studi recenti, hanno mostrato come la sensibilità (e quindi la capacità di rilevare specie

con tropismo X4) della metodica di sequenziamento ad alta processività (*deep sequencing*) del V3 sia paragonabile a quella dell'ESTA [57-59]. Questo ha permesso di rivalutare retrospettivamente i risultati di tre studi clinici su pazienti *experienced* ed uno su *naive* trattati con l'inibitore CCR5 maraviroc [57, 58].

I differenti algoritmi interpretativi del tropismo sono in continuo aggiornamento [59-63] e vengono progressivamente validati per sottotipi non-B [64-67], in quanto inizialmente validati solo per il sottotipo B. Non è ancora possibile ad oggi raccomandare un algoritmo rispetto ad un altro, e deve essere sottolineato che una scelta terapeutica che si avvalga del solo test genotipico è possibile solamente se operata dal clinico con l'ausilio di una *Expert Opinion* virologica molto qualificata per l'esecuzione e l'interpretazione del test virologico; è al momento difficile individuare e definire con Linea Guida tale *Expert Opinion*.

I dati finora disponibili indicano l'utilità di un test genotipico o fenotipico per la valutazione del tropismo del ceppo virale prevalente ai fini dell'uso di antagonisti del CCR5 [AI]. *La semplicità di esecuzione, i costi contenuti, e l'attendibilità del test fanno propendere per il test genotipico* [AII].

Il test genotipico del tropismo virale può inoltre essere effettuato sul DNA provirale e trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5 in soggetti con viremia controllata, come recentemente dimostrato dai risultati ottenuti nello studio multicentrico italiano DIVA (DNA Tropism Italian Validation Concerted Action) [68], perfettamente in linea con quelli di altri studi europei [69,70]. Pertanto, alla luce dei risultati ottenuti da questi studi, in pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie per mL) o al di sotto del livello accettato dai singoli laboratori per l'amplificazione, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale [BII].

Integrasi

In merito alla nuova classe degli inibitori dell'integrasi, che agiscono attraverso l'inibizione dell'integrazione del DNA provirale nel genoma ospite, è opportuno specificare che il meccanismo d'azione questi farmaci dipende strettamente dal loro legame al sito attivo dell'enzima integrasi, e sono state identificate alcune mutazioni in tale sito in grado di determinare farmaco-resistenza e di influenzare la capacità replicativa virale (i dati sono preliminari e riguardano al momento oltre venti codoni) [71,72].

Il sequenziamento di questo enzima è ormai parte integrante della procedura diagnostica di rilevazione delle resistenze ai farmaci. L'uso di tale test è consigliato nei pazienti *naive* ad inibitori dell'integrasi che iniziano tali farmaci sia in primo regime [BIII] che in regimi successivi [BII], al fine di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento. A tal riguardo, il riscontro di primi casi di pazienti naive alla terapia antiretrovirale con mutazioni correlate agli inibitori dell'integrasi lascia ipotizzare un inizio di trasmissione di virus resistenti anche per questa classe di inibitori [25,26]. Il test è indicato al momento del fallimento di regimi contenenti inibitori dell'integrasi, anche in vista della disponibilità di altri inibitori dell'integrasi con potenziale cross-resistenza [AII].

Inibitori della fusione

Anche per la classe degli inibitori della fusione, che agiscono attraverso l'inibizione dell'interazione tra la glicoproteina gp41 e i co-recettori cellulari, sono state identificate mutazioni in grado di conferire farmaco-resistenza. Il sequenziamento di gp41 è indicato al momento del fallimento di regimi contenenti inibitori della fusione [AII], e nei pazienti *naive* agli inibitori della fusione che iniziano tale farmaco al fine di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento [BII]. Il sequenziamento della gp41 può essere inoltre utile nei pazienti che benché siano stati già

trattati con inibitori della fusione, debbano iniziare nuovamente tali farmaci al fine di verificare l'eventuale persistenza delle mutazioni associate a resistenza a questa classe di farmaci che potrebbero compromettere la risposta virologica al trattamento [BII].

Altre regioni del genoma virale

Infine, è opportuno specificare che mutazioni relative a regioni del genoma virale attualmente non indagate con i test disponibili, sembrano coinvolte in meccanismi di resistenza. Si tratta di mutazioni delle regioni gag, che sembrerebbero determinare resistenza agli inibitori della proteasi, o della regione dell'RNAsi-H per gli NRTI. Tuttavia, non vi sono ancora evidenze sufficienti a consentire un'adeguata interpretazione di tali mutazioni, che comunque non sono attualmente indagate nei test di resistenza di impiego clinico.

HIV-2

Nel genoma di HIV-2 si riscontrano costantemente alcuni polimorfismi aminoacidici naturali rispetto ad HIV-1, quale, ad esempio, 181I nella trascrittasi inversa, che determina una resistenza primaria e irreversibile agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, così come altre mutazioni naturali determinano la resistenza naturale nei confronti di enfuvirtide. In tali condizioni, l'uso di NNRTI [AI] (e di enfuvirtide, sia pure con minore evidenza [BI]) non è indicato.

Non sono state riscontrate nell'HIV-2 mutazioni di resistenza agli NRTI, che rimangono pertanto i farmaci di scelta nel trattamento di tale infezione [AI]. Per l'HIV-2 rimangono validi i criteri e le strategie di terapia definiti per HIV-1 [AI].

Nel caso degli inibitori della proteasi, esistono alcune mutazioni nell'HIV-2 che possono alterarne in parte l'efficacia. In tali circostanze, l'uso degli inibitori della proteasi rimane consigliabile, ma con un'attenta selezione di quelli aventi un profilo di efficacia a maggior potenza. Studi hanno evidenziato come lopinavir, saquinavir e darunavir siano inibitori della proteasi efficaci su HIV-2, mentre non vi sono sufficienti dati su atazanavir o tipranavir [73-76]. L'uso degli inibitori della proteasi senza *booster* di ritonavir non è consigliabile [BIII].

Mancano evidenze chiare riguardo l'efficacia dei farmaci di nuova generazione; tuttavia dati preliminari indicano una buona efficacia contro HIV-2 sia di raltegravir [77] sia di maraviroc [78]. Ad oggi non esistono in commercio saggi per la determinazione del co-recettore di HIV-2, tuttavia alcuni laboratori specializzati eseguono un test validato nella pratica clinica internazionale. L'uso di maraviroc pertanto è consigliato solo dopo esecuzione di tale test, inviando il campione presso i laboratori in grado di eseguirlo [BII]. Anche per raltegravir sono disponibili test home-made per la resistenza di HIV-2. Il loro uso, presso laboratori specializzati, è indicato, soprattutto alla luce del limitato spettro di farmaci disponibili per HIV-2, che rende ancor piu' importante una scelta ottimale dei farmaci da utilizzare [BII].

In genere, considerate le difficoltà tecniche nel monitoraggio (assenza di un test standardizzato per la viremia e per il test di resistenza) e nel trattamento, è raccomandabile che i campioni biologici di pazienti infettati con HIV-2 afferiscano ad alcuni centri di riferimento [BII], dotati delle necessarie competenze per eseguire test non validati. E' peraltro auspicabile che vengano condotti ulteriori studi su queste aree specifiche.

Metodiche innovative

Determinazione di quasispecie virali minoritarie

La presenza di quasispecie minoritarie resistenti a NNRTI, non rilevata con il sequenziamento di popolazione e determinata retrospettivamente in soggetti *naive* con metodiche di RT-PCR allele-

specifiche (AS-RT-PCR) è stata correlata a fallimento virologico di HAART contenenti EFV o NVP [79]. Con la stessa metodica analoghi risultati sono riportati per combinazioni di mutazioni in posizione 65, 103, 181 e 184 [80].

Studi hanno evidenziato che la presenza varianti minoritarie resistenti ad NNRTI determinate con AS-RT-PCR aumenta considerevolmente il rischio di fallimento virologico sia in pazienti al primo regime che in pazienti *experienced* trattati con efavirenz; tali risultati sono stati confermati anche da studi condotti con il *deep sequencing* [81-83]. Nonostante questi dati, ad oggi l'utilizzo del *deep sequencing* è riservato ad un ambito di ricerca clinica e non sono disponibili dati di analisi costo-beneficio. Tale metodica però, permettendo la rilevazione simultanea di tutti i polimorfismi di interesse, potrebbe essere di maggiore impatto rispetto alla AS-RT-PCR, evidentemente mirata solo su mutazioni pre-definite. Al momento tuttavia non sussistono evidenze tali da proporre l'utilizzo di tale test nella pratica clinica [CIII].

Determinazione quantitativa del DNA provirale

Sono disponibili numerosi studi sul carico del DNA provirale nelle cellule mononucleate del sangue periferico. E' stato proposto come marcatore surrogato di progressione nel soggetto *naive* [84], e sembra avere un ruolo predittivo nelle interruzioni strutturate di terapia [85,86]. In pazienti con risposta al trattamento è stata descritta una relazione con la situazione viro-immunologica precedente alla terapia, e con la qualità e durata della terapia; tali informazioni derivano per lo più da osservazioni *cross-sectional* che non producono conclusioni univoche [87], o si basano su un numero limitato di osservazioni [88].

Inoltre, recenti studi hanno evidenziato una correlazione tra la quantità di HIV-DNA provirale e la viremia residua in pazienti trattati con HAART e in successo terapeutico, suggerendo quindi una relazione tra la viremia residua e il carico virale nei reservoir cellulari [89,90]. A sostegno di ciò, si è mostrato come in pazienti in monoterapia con darunavir/r i livelli di HIV-DNA circolanti fosse l'unico fattore correlato con il mantenimento del successo virologico [91]. I livelli al baseline di HIV-DNA sono anche associati al raggiungimento di livelli non rilevabili sia di carica virale che di DNA cellulare in pazienti naive che iniziavano un terapia HAART [92].

Sebbene si possa intravedere un ruolo per la determinazione di HIV DNA anche per la valutazione sull'opportunità del monitoraggio dell'efficacia del trattamento, del monitoraggio di *switch,* le semplificazioni della terapia, e il loro timing, tale parametro al momento non ha definitiva validazione come marcatore surrogato, e manca di consistenti dati ottenuti da studi longitudinali. Inoltre i sistemi di misura di HIV-DNA, disponibili come metodiche di *Real-Time PCR*, sono effettuati secondo protocolli pubblicati, nell'ambito di laboratori di ricerca, ma non sono disponibili in preparazioni commerciali approvate da Autorità Regolatorie. *L'uso di tale marcatore è da considerare* [CII]*, anche se la sua utilizzazione estesa in clinica non è ancora raccomandabile.*

Capacità replicativa virale (test di fitness)

L'emergenza di mutazioni di resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali conduce solitamente ad un significativo decremento della capacità replicativa di HIV. Tale fenomeno giustifica il riscontro di conte CD4+ costanti o in lieve decremento nonostante il fallimento virologico. Specifiche mutazioni o *pattern* mutazionali sono stati maggiormente associati a tali andamenti viro-immunologici "discordanti". Mancano però elementi che permettano di considerare tale valutazione nella pratica clinica, anche alla luce della mancanza di test validati e facilmente disponibili.

L'impiego dei test di fitness pertanto non è al momento raccomandabile per l'impiego nella pratica clinica.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

Tipizzazione linfocitaria

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche [AI].
La conta dei CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di un rischio di sviluppare patologie AIDS-correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali [1]. In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, i CD4+ si riducono approssimativamente del 4%/anno. In risposta alla terapia, l'incremento è variabile tra le 50-100 cellule/µL/anno in quei pazienti con sostenuta risposta virologica. In una quota considerevole di soggetti (25% ca.), questo incremento può non essere osservato del tutto o può essere di entità inferiore o fluttuante. Il recupero della conta CD4+ si è dimostrato fortemente associato al nadir dei CD4+. Malgrado la standardizzazione delle tecniche di immunofenitipizzazione abbia consentito un progressivo miglioramento della qualità delle analisi [2], permane una elevata variabilità che porta ad errori tanto più ampi quanto più la conta dei CD4+ risulta inferiore a 200 cellule/µL [3].

Pertanto qualsiasi decisione clinica dovrebbe essere presa sulla scorta di almeno due misurazioni consecutive [AII].

Tempistica del monitoraggio

La conta dei CD4+ andrebbe ripetuta dopo 1 mese dall'inizio della terapia antiretrovirale e, successivamente, ogni 3-4 mesi in fase di stabilità. In quei pazienti con recupero immunologico insoddisfacente (< 50-150 cellule/µL per anno), il monitoraggio immunologico dovrebbe essere più frequente (2/3 mesi) [BI]. In seguito a sospensione della terapia antiretrovirale, si registra solitamente un rapido incremento della viremia ed un successivo decremento della conta CD4+. Pertanto, qualora la terapia dovesse essere interrotta, è importante ripetere la conta dei CD4+ con una frequenza molto maggiore (ad esempio ogni 1/2 mesi) [AII]. In pazienti con terapia stabile e viremia stabilmente soppressa e CD4+ > 500, il monitoraggio immunofenotipico potrebbe essere effettuato anche ogni 6 mesi [CII].

Percentuale dei CD4+

Sono state riportate infezioni opportunistiche occorse a valori di CD4+ più elevati dei livelli usualmente associati a rischio clinico, spesso in presenza di conte percentuali dei CD4+ ridotte. Inoltre, la progressione clinica dell'infezione da HIV è stata associata a basse conte percentuali dei CD4+ anche in pazienti con conte assolute elevate. Comorbidità e terapie concomitanti possono portare a variazioni del numero totale dei globuli bianchi, e conseguentemente del numero totale dei linfociti CD4+, senza però che sia modificata la percentuale, che può quindi essere il parametro più adeguato per valutare l'effettivo stato immunologico del paziente.

Anche per queste ragioni, attualmente si ritiene che la conta percentuale dei CD4+ debba essere valutata congiuntamente alla conta assoluta dei CD4+ come marcatore di funzione del sistema immune (indicativamente, una percentuale di CD4+ inferiore al 14% è associata ad un incremento del rischio di infezioni opportunistiche come una conta inferiore a 200 CD4+ cellule/µL) [AII].

Marcatori fenotipici e solubili aggiuntivi

E' stato proposto l'impiego di marcatori fenotipici aggiuntivi quali l'associazione di CD4/CD45/CD8/CD38 [4], che sostituiscano la quantificazione delle CD3/CD4 e CD3/CD8, e in

grado di dare informazioni attendibili anche sul grado di immunoattivazione, che sta assumendo un ruolo sempre più rilevante nel monitoraggio clinico dei pazienti HIV+ [CII].
Numerosi altri marcatori solubili di attivazione immunologica/infiammazione sono stati proposti e studiati nell'ambito di studi di coorte o caso-controllo e correlati con outcome clinici (i.e. AIDS, mortalità per ogni causa, eventi cardiovascolari, AIDS demenza). Tra questi, i livelli plasmatici di CD14 (sCD14) solubile sono stati associati in maniera indipendente alla mortalità in corso di infezione da HIV [5], suggerendone un potenziale utilizzo nel monitoraggio clinico [CII]. Visto il ruolo cruciale della traslocazione microbica nel determinare attivazione immune, in pazienti naive alla terapia antivirale, i livelli plasmatici di lipopolisaccaride solubile (LPS) si sono dimostrati un forte indicatore di progressione di infezione, indipendentemente da CD4+ e HIV-RNA e potrebbero trovare spazio nel monitoraggio dei pazienti [6] [CII]. Va tuttavia sottolineato che il dosaggio di LPS presenta problemi di riproducibilità, che ne limitano ad oggi l'utilizzo di routine in pazienti seguiti in un setting clinico. In Tabella 1 vengono riassunti i marcatori plasmatici infiammatori/immunologici testati nel contesto di studi di coorte o caso-controllo ed il relativo out come clinico.

Pazienti non rispondenti dal punto di vista immunologico

Al momento attuale ci si interroga sulla possibilità di estendere anche la misurazione di marcatori di attivazione del sistema immune ai parametri da utilizzare nel monitoraggio di routine dei pazienti con infezione da HIV; ovvero si è alla ricerca di potenziali markers da utilizzare in associazione alla conta dei CD4+ per stabilire con maggiore precisione il danno a carico del sistema immune e gli effetti della terapia sul recupero immunologico, non solo in termini quantitativi, ma anche qualitativi (ed eventualmente spiegare ed approfondire il fenomeno della mancata ricostituzione immunologica nei pazienti cosiddetti *immunological non responders*).

La misurazione di marcatori di attivazione (CD8+CD3+CD38+ e CD8+CD3+HLA-DR+) e la quantificazione dei recent thymic emigrants (CD4+CD45RA+CD31+) sono state utilizzate per identificare i soggetti non responsivi da un punto di vista immunologico [7], ma non rappresentano ancora un'opzione da impiegare nella pratica clinica [CIII].

Se questi miglioramenti verranno rapidamente apportati, non è dato al momento saperlo, in quanto saranno necessari studi prospettici su numeri adeguati di soggetti per consentire di appurare se misurazioni accessorie rappresentino un reale vantaggio per la gestione clinica del paziente. Certamente lo sviluppo della immunoterapia nell'infezione da HIV, sia essa effettuata con immunoterapia vaccinale o modulatori della risposta immune, richiede lo sviluppo e l'impiego di piattaforme per l'analisi immunologica più complete e complesse di quelle utilizzate sinora.

HIV-2

L'espressione di MHC classe II (HLA-DR) sui linfociti T CD4+ è stato descritto come il marcatore più attendibile di attivazione cellulare in soggetti con infezione da HIV-2 e correla con la viremia plasmatica e l'associazione tra aumentata espressione di HLA-DR sulle cellule T e progressione di malattia è stata dimostrata sia in HIV-1 [8] sia in HIV-2 [9]. In soggetti con infezione da HIV-2, la quantificazione dell'espressione di HLA-DR sui linfociti CD4+ potrebbe essere utile per discriminare indirettamente (nell'impossibilità di quantificare la viremia di HIV-2) soggetti a bassa o alta viremia [10], malgrado i recenti tentativi di trovare un consenso circa la quantificazione di HIV-2-RNA [11]. In ogni caso il numero di cellule CD4+ circolanti (insieme al carico virale), rimane il migliore predittore di mortalità nei pazienti con infezione da HIV-2 [12].

Tabella 1 - Marcatori plasmatici di infiammazione/attivazione immune testati in studi caso-controllo e di coorte, relativo outcome clinico e referenze.

MARCATORE PLASMATICO	OUTCOME CLINICO	REFERENZE
Neopterina, b2-microglobulina, PCR, 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	Mortalità per ogni causa	[1,4,6,8,13,14,16-21]
Neopterina, 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	[1,3,5,9,10,12,15-17,21]
Neopterina, PCR, IL-6, sCD27, sCD40L, TNF-RI, TNF-RII, IFN-a	AIDS o morte	[1,7,11]
Mieloperossidasi	Eventi cardiovascolari	[2]

1. Drain, P. K., R. Kupka, G. I. Msamanga, W. Urassa, F. Mugusi, and W. W. Fawzi. 2007. C-reactive protein independently predicts HIV-related outcomes among women and children in a resource-poor setting. AIDS 21:2067-2075.
2. El-Bejjani, D., S. L. Hazen, W. Mackay, N. E. Glass, T. Hulgan, M. Tungsiripat, and G. A. McComsey. 2008. Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. HIV Clin Trials 9:207-211.
3. Fahey, J. L., J. M. Taylor, B. Manna, P. Nishanian, N. Aziz, J. V. Giorgi, and R. Detels. 1998. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. AIDS 12:1581-1590.
4. Feldman, J. G., P. Goldwasser, S. Holman, J. DeHovitz, and H. Minkoff. 2003. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 32:210-214.
5. Havlir, D. V., F. J. Torriani, R. D. Schrier, J. Y. Huang, M. M. Lederman, K. A. Chervenak, and W. H. Boom. 2001. Serum interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, soluble type II TNF receptor, and transforming growth factor beta levels in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals with Mycobacterium avium complex disease. J Clin Microbiol 39:298-303.
6. Jaffar, S., M. S. Van der Loeff, J. Eugen-Olsen, T. Vincent, R. Sarje-Njie, P. Ngom, A. M. Meyer, N. Berry, P. Aaby, and H. Whittle. 2005. Immunological predictors of survival in HIV type 2-infected rural villagers in Guinea-Bissau. AIDS Res Hum Retroviruses 21:560-564.
7. Kalayjian, R. C., R. N. Machekano, N. Rizk, G. K. Robbins, R. T. Gandhi, B. A. Rodriguez, R. B. Pollard, M. M. Lederman, and A. Landay. 2010. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 201:1796-1805.
8. Kuller, L. H., R. Tracy, W. Belloso, S. De Wit, F. Drummond, H. C. Lane, B. Ledergerber, J. Lundgren, J. Neuhaus, D. Nixon, N. I. Paton, J. D. Neaton, and I. S. S. Group. 2008. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 5:e203.
9. Lau, B., A. R. Sharrett, L. A. Kingsley, W. Post, F. J. Palella, B. Visscher, and S. J. Gange. 2006. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. Arch Intern Med 166:64-70.
10. Medrano, F. J., M. Leal, D. Arienti, C. Rey, A. Zagliani, Y. Torres, A. Sanchez-Quijano, E. Lissen, and M. Clerici. 1998. Tumor necrosis factor beta and soluble APO-1/Fas independently predict progression to AIDS in HIV-seropositive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 14:835-843.
11. Mildvan, D., J. Spritzler, S. E. Grossberg, J. L. Fahey, D. M. Johnston, B. R. Schock, and J. Kagan. 2005. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. Clin Infect Dis 40:853-858.
12. Morlat, P., E. Pereira, P. Clayette, N. Derreudre-Bosquet, J. L. Ecobichon, O. Benveniste, M. Saves, C. Leport, and A. C. A.-C. S. Group. 2008. Early evolution of plasma soluble TNF-alpha p75 receptor as a marker of progression in treated HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 24:1383-1389.
13. Ostrowski, S. R., J. Gerstoft, B. K. Pedersen, and H. Ullum. 2003. Impaired production of cytokines is an independent predictor of mortality in HIV-1-infected patients. AIDS 17:521-530.
14. Ostrowski, S. R., T. Piironen, G. Høyer-Hansen, J. Gerstoft, B. K. Pedersen, and H. Ullum. 2005. 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 39:23-31.
15. Rodger, A. J., Z. Fox, J. D. Lundgren, L. H. Kuller, C. Boesecke, D. Gey, A. Skoutelis, M. B. Goetz, A. N. Phillips, and I. S. f. M. o. A. T. S. S. Group. 2009. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. J Infect Dis 200:973-983.
16. Sabin, C. A., A. Griffioen, T. T. Yee, V. C. Emery, E. Herrero-Martinez, A. N. Phillips, and C. A. Lee. 2002. Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfected with hepatitis C virus: a longitudinal study. Lancet 360:1546-1551.
17. Sevigny, J. J., S. M. Albert, M. P. McDermott, G. Schifitto, J. C. McArthur, N. Sacktor, K. Conant, O. A. Selnes, Y. Stern, D. R. McClernon, D. Palumbo, K. Kieburtz, G. Riggs, B. Cohen, K. Marder, and L. G. Epstein. 2007. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. Arch Neurol 64:97-102.
18. Sidenius, N., C. F. Sier, H. Ullum, B. K. Pedersen, A. C. Lepri, F. Blasi, and J. Eugen-Olsen. 2000. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. Blood 96:4091-4095.
19. Sipsas, N. V., P. P. Sfikakis, G. Touloumi, N. Pantazis, H. Choremi, and T. Kordossis. 2003. Elevated serum levels of soluble immune activation markers are associated with increased risk for death in HAART-naive HIV-1-infected patients. AIDS Patient Care STDS 17:147-153.
20. Tien, P. C., A. I. Choi, A. R. Zolopa, C. Benson, R. Tracy, R. Scherzer, P. Bacchetti, M. Shlipak, and C. Grunfeld. 2010. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 55:316-322.
21. Zangerle, R., S. Steinhuber, M. Sarcletti, M. P. Dierich, H. Wachter, D. Fuchs, and J. Möst. 1998. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1-infected individuals. Int Arch Allergy Immunol 116:228-239.

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta

Si stima che l'infezione primaria da HIV possa determinare la comparsa di una sintomatologia clinica nel 40-90% dei casi. Tuttavia, essa è così modesta da non condurre il paziente all'attenzione medica [1-2]. Tale sintomatologia, che configura il quadro della infezione acuta o sindrome retrovirale acuta, è più spesso rappresentata da febbre, linfadenopatia, mialgie, *rash*, sudorazioni notturne, faringodinia ed artralgie; altri sintomi possono essere presenti con frequenza variabile. Anche la gravità e la durata di questi sintomi possono essere molto variabili.

I sintomi si manifestano a 2-6 settimane dal momento del contagio. E' da notare che la possibile occasione del contagio può non essere riferita dal paziente o non venire affatto percepita come tale (ad es.: paziente contagiato dal suo partner abituale). E' importante quindi che l'infezione acuta da HIV venga sempre inserita nella diagnosi differenziale dei pazienti che si rivolgono al medico con una sintomatologia compatibile.

Da un punto di vista di laboratorio il quadro dell'infezione acuta è caratterizzato dalla positività dei test virologici per HIV (antigene p24 rilevabile e/o HIV RNA sovente > 10.000 copie/mL) con negatività dei test sierologici o con un quadro di *Western Blot* indeterminato [3-4]. Va ricordato che è sempre necessario confermare l'avvenuta sieroconversione seguendo nel tempo l'evoluzione del *Western Blot*.

La diagnosi di infezione acuta è importante da un punto di vista epidemiologico per limitare il rischio che il paziente che si trova in uno stato di elevata contagiosità (circa 12 volte maggiore rispetto a pazienti nella fase cronica) possa trasmettere ad altri l'infezione [5-6]. E' stato in particolare osservato che l'infezione acuta in gravidanza o durante l'allattamento si associa ad un alto tasso di trasmissione verticale/neonatale [7].

Viene definita invece infezione recente l'infezione da HIV diagnosticata in seguito a riscontro di positività sierologica in un paziente asintomatico con un test negativo documentato eseguito non più di 6-12 mesi prima del primo test risultato positivo o nel quale sia stata osservata una siero conversione (ad esempio con il riscontro di una evoluzione del profilo del *Western Blot*) nei sei mesi precedenti in assenza di sintomatologia clinica.

E' stato ipotizzato che il trattamento dell'infezione acuta possa essere indicato in quanto potrebbe ridurre la gravità e la durata dei sintomi, limitare il danno immunitario e la disseminazione dell'infezione che si verifica in questa fase. Tuttavia, una revisione di 33 studi clinici non ha messo in evidenza benefici clinici a medio-lungo termine dell'inizio del trattamento antiretrovirale nella fase di acuzie dell'infezione [8]. Simili risultati sono riportati anche in studi successivi [9-13].

Una serie di studi condotti nel passato decennio non hanno portato dati conclusivi su un possibile effetto del trattamento precoce su specifici parametri virologici o immunologici [14-18]

Un recente studio randomizzato (SPARTAC) ha dimostrato come l'impiego di HAART iniziata entro 12 settimane dall'infezione e continuata per 48 settimane possa ritardare l'indicazione al trattamento nella successiva fase cronica (CD4+ intorno a 350 cellule/µL) di circa 65 settimane, quindi con un risparmio netto solo di circa 4 settimane di trattamento ma con una riduzione della carica virale al set-point [19]. Nel trial Primo-SH pazienti con infezione acuta sono sati randomizzati a ricevere trattamento antiretrovirale per 24 o 60 settimana seguito da sospensione o nessun trattamento. Nel caso di indicazione al trattamento (sintomatologia clinica grave) i pazienti erano randomizzati ad uno dei due bracci di trattamento. Tra i pazienti trattati è stato registrato, rispetto al gruppo di controllo, una transitoria riduzione del set-point virale, ed un prolungamento del tempo di raggiungimento dei criteri per l'inizio del trattamento durante la fase cronica

dell'infezione. Non si sono riscontrate differenze tra i pazienti randomizzati al trattamento per 24 o 60 settimane [20]. Inoltre i pazienti trattati mostravano una migliore qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) del gruppo di controllo, nonostante una maggiore incidenza di sintomi nella fase iniziale dello studio, verosimilmente correlata ad effetti collaterali dei farmaci [21].Una riduzione solo transitoria del set-point virale correlata ad un inizio del trattamento durante l'infezione acuta è stata anche riportata in una analisi condotta nello Swiss HIV Cohort Study [22]. Nel Setpoint Study (ACTG A5217) pazienti con infezione recente (< 6 mesi) sono stati randomizzati a trattamento immediato per 36 settimane o differito. Anche in questo studio il trattamento immediato era associato ad un tempo più lungo al raggiungimento dei criteri di inizio (o ripresa) della terapia antiretrovirale, ma non è stato possibile valutare l'effetto su set-point [23].

Infine, non è a tutt'oggi determinato quale sia la durata ottimale di un trattamento iniziato durante l'infezione acuta [20-24], ma è probabile che esso debba essere continuato indefinitamente.

Raccomandazioni

- I pazienti con infezione da HIV acuta o recente vanno valutati anche per la presenza di altre infezioni a trasmissione sessuale che possono essere state acquisite parallelamente all'infezione da HIV [AII].
- Per i pazienti con infezione da HIV acuta o recente è indicato un percorso iniziale di counselling specifico affinché essi adottino tutte le misure necessarie per impedire la trasmissione dell'infezione e raggiungano la consapevolezza dell'importanza di informare le persone eventualmente implicate nella catena epidemiologica per far sì che si sottopongano al test HIV [AII].
- Allo stato attuale delle conoscenze non è raccomandato l'inizio del trattamento antiretrovirale in tutti i pazienti con infezione acuta o infezione recente da HIV.
- Il trattamento è fortemente raccomandato nei pazienti con infezione acuta che presentino sintomatologia grave (ad es.: sintomi neurologici) [AII].
- L'inizio tempestivo del trattamento è fortemente raccomandato in pazienti che presentino infezioni opportunistiche durante l'infezione acuta [AII] e donne gravide [AI].
- L'inizio del trattamento va anche preso in considerazione in pazienti che abbiano una conta di linfociti CD4+ < 350 cellule/μL se tale valore persiste dopo il terzo mese dalla sieroconversione [BII]. Dopo un anno dalla sieroconversione si applicano le indicazioni relative alla fase cronica dell'infezione di seguito riportate.
- L'inizio del trattamento può essere considerato anche in rapporto all'elevato rischio di trasmissione causa presenza di carica virale elevata [CIII].
- Tutti i pazienti con infezione acuta o recente vanno sottoposti ad un attento monitoraggio viro-immunologico per i primi sei mesi contagio dalla sieroconversione. Trascorso tale termine ogni decisione sull'inizio della terapia va assunta secondo i criteri stabiliti per l'infezione cronica [AII].
- In ogni caso, laddove, si ravvisi l'opportunità di iniziare la terapia antiretrovirale, è auspicabile che il paziente venga inserito in un trial o comunque in uno studio controllato al fine di acquisire nuove conoscenze sulle strategie terapeutiche in questa tipologia di pazienti [BIII].

Si faccia riferimento alla Tabella 1 per il riassunto di quanto precedentemente esposto.

Infezione cronica in assenza di sintomi di AIDS conclamato

L'inizio più precoce della terapia appare giustificato, nel singolo paziente, dalla miglior prognosi legata alla migliore tollerabilità dei regimi, all'immuno-ricostituzione e alla ridotta incidenza di eventi sia AIDS che non-AIDS correlati, dimostrata in diversi studi sia randomizzati che osservazionali, come sottolineato dalla precedente edizione delle Linee Guida [1-10]. Un recente studio osservazionale condotto nella multi-coorte COHERE ha mostrato come i pazienti che, in

seguito alla terapia antiretrovirale, hanno raggiunto un valore di CD4+ > 500 cellule/µL abbiano presentato, con l'eccezione ancora dei pazienti AIDS-presenter e dei tossicodipendenti, una mortalità paragonabile a quella dei soggetti non-infetti [11].

Tuttavia, gli obiettivi della HAART non debbono essere unicamente ricondotti al controllo clinico e immuno-virologico dell'infezione nel paziente in trattamento, ma anche alla riduzione della trasmissibilità dell'infezione e, quindi, al contenimento dell'epidemia e ad un miglioramento della costo-efficacia del trattamento [12-13].

Infatti, uno studio randomizzato prospettico (HPTN052) è stato condotto su 1763 pazienti con l'obiettivo primario di dimostrare se la precocità del trattamento (iniziato a valori di CD4+ compresi tra 350 e 550 cellule/µL) potesse ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione al partner sessuale rispetto al braccio di controllo (inizio del trattamento a CD4+ < 250/µL) [14]. In tale studio, che arruolava coppie eterosessuali, l'entità di riduzione del rischio è risultata del 96%. Inoltre, si è registrata una riduzione nell'incidenza di eventi clinici correlati all'infezione da HIV e morte nel braccio in trattamento precoce (40 eventi nel braccio di trattamento precoce versus 65 eventi nel braccio di controllo; *hazard ratio* = 0,59; P=0,001). Questi risultati confermano le informazioni provenienti da studi osservazionali che avevano indicato in modo univoco l'effetto del trattamento nel ridurre drasticamente il rischio di trasmissione [15] all'interno di coppie discordanti e costituiscono un importante argomento a favore dell'ipotesi di trattare tutti i pazienti infetti come prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV. D'altra parte va considerato che gli studi ecologici sugli effetti di popolazione della maggiore estensione della HAART, non hanno mostrato in maniera univoca una correlazione tra aumento della poporzione di pazienti trattati ed una diminuzione di incidenza dell'infezione [15].

In effetti, l'inizio più precoce della terapia ha dimostrato una significativa riduzione dei costi totali per il trattamento in pazienti che avevano iniziato la terapia con CD4+ compresi tra 350 e 500 cellule/µL rispetto a pazienti che avevano iniziato a valori di CD4+ < 200 cellule/µL [16]. Uno studio italiano contestualmente presentato ha dimostrato stime di costo-efficacia (costo per QALY) più favorevoli in pazienti che avevano iniziato la terapia a valori di CD4+ > 200 cellule/µL rispetto a coloro che avevano iniziato al di sotto di tale cut-off e tale beneficio è apparso consistente per tutti i regimi di HAART indicati dalle linee guida [17].

Nel dare indicazioni riguardo la tempistica più opportuna per iniziare la terapia antiretrovirale in soggetti con infezione cronica asintomatica, non si può prescindere dalla considerazione di una serie di fattori legati alle caratteristiche dei pazienti di seguito esposti.

- Età: il recupero immunitario in corso di terapia antiretrovirale è più lento e incompleto con l'avanzare dell'età [18]. Ciò si traduce in possibili conseguenze cliniche soprattutto in soggetti che iniziano la terapia tardivamente. Peraltro, con l'aumentare dell'età, aumenta la frequenza di possibili co-morbidità e il rischio di patologie HIV e non-HIV correlate.
- Le comorbosità: la tendenza attuale è quella di intendere la storia naturale dell'infezione da HIV come priva di un periodo totalmente asintomatico. Infatti, anche durante il periodo cosiddetto "asintomatico" si possono verificare condizioni cliniche non-AIDS-definenti, ma possibilmente correlate o facilitate dalla immunodepressione indotta dall'infezione stessa, l'aumento del rischio cardiovascolare [19], la presenza di HAND (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders*) [20-21] o la HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*) [22]. In particolare per quanto riguarda la HIVAN ma anche per i disordini neuro-cognitivi [23], è dimostrata che vi è la possibilità di indurne un miglioramento della sintomatologia a seguito di trattamento con HAART.
- Riguardo le neoplasie non-AIDS-definenti, l'incidenza risulta più elevata nei soggetti con infezione da HIV che nella popolazione generale. Inoltre, almeno per alcuni tumori in particolare, l'incidenza è più elevata in pazienti con conta linfocitaria T-CD4+ più bassa [24]. Inoltre, la chemio- e/o radioterapia rischiano di aggravare il deficit immunologico HIV-

correlato. Per queste ragioni, sebbene non vi sia alcuno studio che dimostri una migliorata prognosi della malattia tumorale non-AIDS-definente a seguito dell'inizio di HAART, appare opportuno suggerire di iniziare la HAART , prima o insieme a chemio-/radio-terapie.

- La coinfezione con HBV: essa deve essere considerata un fattore che può incidere sulla scelta di iniziare il trattamento poiché l'efficacia di alcuni farmaci (tenofovir, lamivudina, emtricitabina) nei confronti sia di HBV sia di HIV può prevenire una progressione del danno epatico e sopprimere la replicazione virale di HBV [25].
- La coinfezione da HCV è stata associata ad una immunoricostituzione meno efficace in corso di terapia antiretrovirale [26] e per tale ragione la presenza di epatite cronica da HCV va considerata come condizione favorente un inizio più precoce della terapia. Peraltro, la terapia antiretrovirale consente di mantenere a livelli adeguati la conta CD4+ che si riduce a seguito di terapia specifica per HCV (Peg-interferone). Tuttavia, tale scenario potrebbe essere modificato dall'introduzione dei nuovi farmaci anti epatite C. In tal senso, l'eradicazione dell'infezione da HCV è l'obiettivo terapeutico primario nei soggetti con coinfezione e CD4+ > 500 [AI]. In attesa di formulazioni anti HCV più potenti è comunque raccomandato l'inizio della terapia anti HCV in soggetti con CD4+ > 500 ma, qualora tale tentativo non esitasse in eradicazione, l'inizio della cART viene comunque raccomandato [BII] [*affermazione votata non dalla totalità, ma dalla maggioranza del panel*].
- Lo stato di gravidanza: è ampiamente dimostrato come la terapia antiretrovirale abbia virtualmente azzerato la trasmissione verticale di HIV attraverso i programmi di prevenzione PMTCT (*prevention of mother to child transmission*) [27].
- Di fronte a coppie siero-discordanti, l'incentivo a iniziare la HAART è maggiore secondo il concetto di "trattare per prevenire la trasmissione sessuale" [13, 28, 29].

<u>Raccomandazioni guidate dalla conta linfocitaria CD4+</u>

- *Pazienti con conta CD4+ ≤ 500 cellule/μL*:
    - E' fortemente raccomandato l'inizio immediato della terapia. In particolare:
        - Se i CD4+ sono compresi tra 500 e 350 cellule/μL, l'evidenza proviene da studi di coorte [AII].
        - Se i CD4+ sono <u>≤</u> 350 cellule/μL, l'evidenza proviene da studi prospettici randomizzati [AI].

- *Pazienti con conta CD4+ > 500 cellule/μL*:
    - E' fortemente raccomandato l'inizio della terapia. In particolare, in presenza di:
        - Decremento di CD4+ <u>≥</u> 100 cellule/μL ogni anno: evidenza [AII];
        - Carica virale > 100.000 copie/mL: evidenza [AII].
    - È moderatamente raccomandato l'inizio della terapia. In particolare:
        - Età del paziente > 50 anni: evidenza [BII];
        - Epatite cronica da HCV, in caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV: evidenza [BII];
        - In presenza di rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio > 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di *Framingham*) - evidenza [BIII].

Nota: La valutazione della conta assoluta dei linfociti CD4+ come criterio per l'inizio della terapia rimane il parametro più utilizzato e validato. Dati recenti hanno però dimostrato come anche la percentuale dei CD4+ ed il rapporto CD4/CD8 possano avere un ruolo nella valutazione dell'assetto immunologico perché più stabili nel tempo e predittori indipendenti di evoluzione a AIDS [29], di insorgenza di tumori [30] ed accidenti cardiovascolari [31]. Peraltro, una quota minoritaria di pazienti mantiene una stabilità immunologica ed è quindi possibile che questa tipologia di pazienti non benefici di un inizio precoce di terapia. Può quindi essere utile il monitoraggio dell'assetto immunitario valutando la riduzione (o slope) della conta CD4+ nella decisione di iniziare la HAART.

Raccomandazioni guidate da condizioni concomitanti, indipendentemente dalla situazione immunovirologica

- Gravidanza: nelle pazienti HIV positive in stato di gravidanza, è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale indipendentemente dai valori di CD4+ e viremia [AI] con l'obiettivo di impedire la trasmissione verticale di HIV.

- Pazienti affetti da HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*): in questo tipo di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale a prescindere dai livelli di CD4+ e viremia [AII] poiché il trattamento è associato ad una maggiore sopravvivenza ed ad una possibile guarigione dell'insufficienza renale.

- Pazienti con patologie potenzialmente correlate all'infezione da HIV (quali quelle incluse nel gruppo B della classificazione CDC 1993): in questa categoria di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale [AII].

- Pazienti con neoplasie non-AIDS definenti: è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale [AIII].

- Pazienti affetti da HAND (*HIV-associated Neurocognitive Disorders*): è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale in caso di HAD (*HIV-associated dementia*) o MND (*Mild Neurocognitive Disorder*) [AII], e può essere considerato in pazienti con ANI (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment)* [BII].

- In presenza di condizioni che comportino elevato rischio di trasmissione secondaria: coppia siero discordante [AI] oppure in caso di soggetti che riportano ripetuti episodi di rapporti non protetti e/o con patologie acute a trasmissione sessuale [AII]. Sempre solo in caso di paziente motivato.

- Pazienti con epatite cronica B in cui vi sia indicazione al trattamento con analoghi nucleos(t)tidici che necessitano di trattamento: in questa categoria di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale con farmaci ad azione anche nei confronti di HBV, a prescindere dai livelli di CD4+ e viremia [AII].

Si faccia riferimento alla Tabella 2 per il riassunto di quanto precedentemente esposto.

La ricerca scientifica si è particolarmente focalizzata su pazienti con AIDS conclamata negli anni più recenti, consentendoci finalmente di ragionare su dati concreti ed affidabili. Il dibattito attuale riguarda la tempistica di inizio della terapia in soggetti con patologie opportunistiche in atto. Al riguardo risulta difficile effettuare studi randomizzati per la scarsa numerosità campionaria, ottenibile solo nei paesi in via di sviluppo, con il cui standard assistenziale non è paragonabile al nostro. Il numero limitato di studi, il fatto che molti non siano ancora stati pubblicati e il fatto che vengano svolti in paesi a diverso standard assistenziale rende difficile dare indicazioni precise in pazienti che arrivino alla nostra attenzione con infezioni opportunistiche. Inoltre, non va

dimenticato come molti pazienti presentino al momento della diagnosi d'infezione da HIV anche più di un'infezione opportunistica.

Quello che appare piuttosto sicuro è che l'inizio della terapia antiretrovirale dovrebbe essere differenziato a seconda dell'infezione opportunistica in atto.

Nel caso di alcune patologie, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, l'encefalopatia da HIV, la *wasting syndrome*, le enteriti da *Cryptosporidium* o da *Microsporidia*, la terapia antiretrovirale va intrapresa immediatamente, poiché rappresenta l'unica terapia delle manifestazioni cliniche o è stata chiaramente associata ad un beneficio in termini di risposta al trattamento della patologia in atto. Per quanto riguarda altre infezioni opportunistiche bisognerà distinguere a seconda delle stesse: per quanto riguarda la polmonite da *P.jirovecii*, un recente studio randomizzato eseguito in pazienti con infezione opportunistica in atto (prevalentemente polmoniti da *P.jirovecii*, polmoniti batteriche e rare criptococcosi) ha dimostrato che l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, ad un tempo mediano di 12 giorni [IQR, 9–13 giorni] dalla diagnosi, rispetto a 45 giorni [IQR, 41–55 giorni], era associato ad una riduzione significativa di nuovi eventi AIDS e morte, senza che vi fosse un incremento significativo di IRIS o tossicità farmacologia [1].

Per quanto riguarda la tubercolosi, mentre si rimanda alla specifica sezione per una descrizione dei dati di letteratura, in Tabella 3 sono illustrate le principali raccomandazioni in merito al timing di inizio della HAART. In particolare studi randomizzati pubblicati recentemente sono concordi sulla diminuità mortalità associata all'inizio precoce della terapia antiretrovirale (due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare) in soggetti con una conta di CD4 inferiore a 50/μL. Per i soggetti con una conta di CD4+ superiore a 50 cellule/μL per diminuire il rischio di IRIS è preferibile iniziare dopo 4 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare [2, 3, 4].

Uno studio randomizzato condotto in Zimbabwe in pazienti con meningite criptococcica ha evidenziato un netto aumento della mortalità nel braccio con inizio precoce (entro 72 ore dalla diagnosi) rispetto a quello ad inizio più tardivo (10 settimane dopo la diagnosi) [5]. Un recente studio ha suggerito che iniziando la terapia antiretrovirale in presenza di una coltura negativa liquor, si assisterebbe a un minor numero di complicanza neurologiche da immuno-ricostituzione, ma i risultati non sono ancora conclusivi [6].

In ultima analisi, in presenza di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostituzione o IRIS, quali meningite criptococcica o infezioni da micobatteri atipici, malattia *da Cytomegalovirus*, sembra più opportuno un inizio della terapia più tardivo [7,8].

Per quanto riguarda i pazienti affetti da neoplasie HIV correlate quali il *Sarcoma di Kaposi* e il *linfoma non-Hodgkin*, la terapia antiretrovirale dovrà essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi [9,10].

Inoltre, considerando l'effetto immunodepressivo della chemioterapia, che potrebbe sommarsi a quello determinato dall'infezione da HIV esponendo quindi i pazienti allo sviluppo di infezioni opportunistiche ulteriori, si consiglia di iniziare la terapia antiretrovirale anche in pazienti con diagnosi di tumori non-HIV correlati pur tenendo conto delle possibili interazioni farmacologiche [8-10].

Raccomandazioni *per l'inizio della terapia antiretrovirale* in soggetti con AIDS

I pazienti con AIDS conclamato secondo la definizione europea di caso di AIDS devono essere sottoposti a trattamento indipendentemente dai livelli di CD4+ e viremia [AI].

Raccomandazioni *per la tempistica* di inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con AIDS o con neoplasie non-AIDS

- Pazienti con leucoencefalopatia multifocale progressiva, encefalopatia da HIV, *wasting sindrome* ed enteriti da *Cryptosporidium* o da *Microsporidia*, è fortemente raccomandato un inizio immediato della terapia antiretrovirale [AII].

- Pazienti con polmonite da *P.jirovecii*: è fortemente raccomandato un inizio del trattamento entro le prime 2 settimane dalla diagnosi [AI].

- Pazienti con tubercolosi attiva: è fortemente raccomandato l'inizio del trattamento durante la terapia antitubercolare [AI]. In particolare:

    - In pazienti con CD4+ < 50 cellule/μL è fortemente raccomandato l'inizio della HAART a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare [AI]. Questa breve attesa è consigliata per una valutazione preventiva di possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari;

    - In pazienti con CD4+ > 50 cellule/μL è fortemente raccomandato l'inizio della HAART preferibilmente dopo 4-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare [AI];

- Pazienti con meningite criptococcica: è fortemente raccomandato iniziare la terapia antiretrovirale al termine della terapia di induzione per tale infezione opportunistica [AI]. Pazienti con malattia da micobatteri atipici: è opzionale, ove possibile, un inizio della terapia antiretrovirale entro 4 settimane di terapia per la micobatteriosi [CIII].

- Pazienti con malattia da CMV: è opzionale, ove possibile, un inizio della terapia antiretrovirale alla fine della fase di induzione del trattamento per CMV [CIII].

- Pazienti affetti da neoplasie AIDS-definenti (*Sarcoma di Kaposi* e il *linfoma non-Hodgkin*) e non-AIDS definenti: è fortemente raccomandato iniziare la terapia antiretrovirale immediato e comunque prima dell'inizio di un'eventuale chemioterapia [AII].

Si faccia riferimento alla Tabella 3 per il riassunto di quanto precedentemente esposto.

Tabella 1- Paziente con infezione acuta

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
Infezione acuta o sieroconversione recente	Non raccomandato	
Infezione acuta con grave sintomatologia	Fortemente raccomandato *	[AII]
* laddove la terapia venga iniziata, è consigliato l'inserimento, quando possibile, in uno studio clinico controllato [BIII]		

Tabella 2- Paziente con infezione cronica

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
AIDS	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AI]
Patologie HIV correlate (gruppo B dei CDC 1993)	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
Gravidanza	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AI]
HIV AN	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
Neoplasie non-AIDS	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]

HAND	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato per HAD o MND Può essere considerato per ANI	[AII] [BII]
Epatite cronica HBV che necessita del trattamento*	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato con farmaci ad azione su HIV e HBV	[AII]
Prevenzione della trasmissione secondaria: coppie sierodiscordanti e altri casi	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato in caso di solida motivazione da parte del paziente	- Coppie sierodiscordanti: [AI] - Rapporti non protetti ripetuti; patologie acute a trasmissione sessuale [AII]
Asintomatico	CD4+: ≤ 500 cellule/µL CD4+ ≤ 350 cellule/µL	Fortemente raccomandato Fortemente raccomandato	[AII] [AI]
Asintomatico	CD4+ > 500 cellule/µL	Fortemente raccomandato in presenza di: • Decremento di CD4+ ≥ 100 cellule/µL ogni anno; • Carica virale > 100.000 copie/mL; Moderatamente raccomandato in presenza di: • Età del paziente > 50 anni; • Epatite cronica da HCV**; • Rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio > 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di *Framingham*).	 [AII] [AII] [BII] [BII] [BIII]
*Nei casi in cui vi sia indicazione di trattamento con analoghi nucleos(t)tidici ** In caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV			

Tabella 3 - Indicazioni per la tempistica di inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con AIDS o con neoplasie non-AIDS definenti (*trattamento fortemente raccomandato* [AI])

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	FORZA/EVIDENZA (riferiti alla tempistica di inizio della terapia ARV)
- **Leucoencefalopatia multifocale progressiva** - **Encefalopatia da HIV** - **Wasting sindrome** - **Enteriti da *Cryptosporidium* o *Microsporidia***	Fortemente raccomandato l'inizio immediato	[AII]
Polmonite da *P. jiroveci*	Fortemente raccomandato l'inizio entro le prime 2 settimane dalla diagnosi	[AI]
Tubercolosi attiva	Fortemente raccomandato l'inizio durante la terapia antitubercolare CD4+ < 50 cellule/µL: inizio raccomandato a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare CD4+ > 50 cellule/µL: inizio raccomandato a 4-8 settimane dall'inizio della terapia antibubercolare	[AI] [AI] [AI]
Meningite criptococcica	Fortemente raccomandato l'inizio al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica	[AI]
Malattia da micobatteri atipici	Opzionale, ove possibile, l'inizio entro 4 settimane dall'inizio della terapia per la micobatteriosi	[CIII]
Malattia da CMV	Opzionale, ove possibile, l'inizio al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica	[CIII]
Pazienti affetti da neoplasie	Fortemente raccomandato l'inizio immediato e comunque prima dell'inizio di un'eventuale chemioterapia	[AII]

COME INIZIARE

Introduzione

Il principale obiettivo della terapia antiretrovirale nel paziente naïve è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata ad HIV e migliorare la qualità della vita dei pazienti in trattamento. Al fine di raggiungere tale obiettivo è necessario ottenere in corso di terapia una soppressione massimale e durevole della carica virale plasmatica, fino a livelli di non rilevabilità e preferibilmente entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia. La soppressione virologica consente di recuperare e preservare la risposta immunologica, ridurre i livelli di infiammazione cronica e le complicanze ad essa associate, e ridurre la trasmissione del virus dal soggetto trattato ad altri. Al fine del raggiungimento dell'obiettivo, dovrà essere scelta un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime terapeutico), tenendo in considerazione i dati disponibili derivanti non solo dalle caratteristiche dei singoli farmaci, ma principalmente anche dalle loro combinazioni, in quanto in sostanza è su queste ultime che si basano gli studi clinici presenti in letteratura.

Ricordando che una qualunque terapia prescritta è tanto più efficace quanto più è in grado di interpretare le "esigenze" cliniche e non cliniche del paziente, si dovranno considerare nella scelta del regime d'esordio i seguenti fattori.

Fattori correlati a farmaci e combinazioni:

- Efficacia virologica;
- Efficacia immunologica;
- Compattezza/convenienza;
- Tossicità e tollerabilità;
- Potenziali interazioni tra farmaci;
- Barriera genetica;
- Esteso impiego clinico.

Fattori clinici:

- Carica virale al momento dell'inizio della terapia e numero di linfociti T CD4+;
- Resistenza virale trasmessa risultante dal test genotipico di resistenza;
- Comorbosità in atto (malattia cardiovascolare, epatica, renale, disturbi neurocognitivi, psichiatrici, infezioni da opportunisti e non) o rischio di comorbosità elevato;
- Caratteristiche genetiche del paziente (HLA-B*5701).

Fattori non clinici:

- Particolari contesti di popolazione (età, genere, etnia);
- Particolari contesti di condizione (gravidanza in atto o prevista, tossicodipendenza, alcol-dipendenza, stato di detenzione);
- Verifica della possibilità da parte del paziente di essere aderente al regime nonché verifica della comprensione del paziente dell'importanza di essere aderente;
- Verifica dell'accettabilità della terapia.

In merito ai fattori clinici e non clinici sopra elencati, vi sono parti specifiche delle Linee Guida che prendono in considerazione la terapia antiretrovirale in particolari popolazioni e/o condizioni e/o situazioni per le quali sovente non esistono studi specifici, rifacendosi invece all'esperienza clinica o all'uso clinico, più o meno esteso, nella particolare situazione. Si consiglia di consultarle al fine di avere maggiori informazioni a riguardo, essendo le considerazioni di seguito riportate basate principalmente su studi clinici registrativi o comunque non specifici per situazione.

La vigilanza clinica per potenziali effetti avversi dei farmaci e dei regimi utilizzati è particolarmente

indicata in terapia d'esordio, non solamente per ragioni legate alla gestione clinica dell'eventuale episodio, ma anche perché l'attenzione dedicata al paziente specialmente nei primi periodi di assunzione di terapia antiretrovirale contribuirà a costruire e consolidare un rapporto medico-paziente fiduciario, essendo la comunicazione tra i due attori una base essenziale per il successo della cura e del percorso terapeutico.

Classificazione dei regimi nella terapia antiretrovirale iniziale

Regimi raccomandati

Sono costituiti da un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime) che risponda favorevolmente ai seguenti criteri:

- Che contenga farmaci considerati lo *standard of care*;
- Che abbia studi randomizzati di potenza tale da dimostrare almeno la non inferiorità rispetto ad altri regimi i cui componenti siano farmaci considerati lo *standard of care* ovvero studi che consentano comunque un confronto;
- Il cui rapporto tra numero di somministrazioni/die e numero di compresse/die sia ritenuto idoneo al fine di favorire l'assunzione da parte del paziente;
- Il cui profilo di tossicità/tollerabilità sia giudicato complessivamente favorevole al fine di consentire l'assunzione da parte del paziente;
- Il cui impiego clinico sia considerato sufficientemente consolidato in base agli studi clinici, ai dati da studi osservazionali, alla pratica clinica successiva alla registrazione.

Regimi alternativi

Sono costituiti da un'associazione di farmaci antiretrovirali (regime) tale che, difettando nei criteri o in parte dei criteri sopra enunciati, sia comunque utilizzabile qualora il paziente non possa assumere nessuno dei regimi raccomandati per qualunque causa.

In entrambi i casi, si è scelto di esprimere la forza di raccomandazione e il grado di evidenza in base alla rispondenza dei criteri di cui sopra. E' inoltre opportuno che la scelta del regime venga fatta anche in considerazione di un principio di sequenziamento terapeutico, mirato a un percorso terapeutico a lungo termine, visto il prolungato tempo di cura che, allo stato dell'arte, le persone sieropositive in terapia devono affrontare.

Regimi raccomandati

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 sovente 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 cp/mL di carica virale al basale essi siano entrambi proponibili come componenti di regimi raccomandati [AI]. Al di sopra delle 100.000 cp/mL, ABC/3TC, se combinato con ATV/r e EFV, ma non con LPV/r, ha mostrato una risposta virologica inferiore rispetto a TDF/FTC. Mentre TDF/TFC ha dati da studi registrativi o strategici con tutti i terzi farmaci inclusi nei regimi attualmente raccomandati, ABC/3TC ha dati limitati e derivanti da studi di minore qualità in associazione con altri terzi

farmaci diversi da EFV, ATV/r e LPV/r (quali NVP, RPV, DRV/r, RAL). Il profilo di tollerabilità per entrambi i backbone è giudicato complessivamente favorevole, con le diversità di profilo e le criticità segnalate nella parte dedicata delle Linee Guida.

Terzo farmaco

EFV, ATV/r, DRV/r e RAL sono i terzi farmaci che, quando associati al backbone TDF/FTC sia al di sopra sia al di sotto delle 100.000 cp/mL al basale, compongono regimi che rispondono alla maggior parte dei criteri prima enunciati [AI]. In aggiunta, al di sotto delle 100.000 cp/mL, anche il backbone ABC/3TC associato a EFV o ATV/r consente di formare regimi che soddisfano la maggior parte dei criteri [AI]. Invece, le associazioni tra ABC/3TC con DRV/r [BIII] e RAL [BIII] hanno dati disponibili limitati consentendo quindi la formazione di regimi rispondenti con differente grado di raccomandazione e evidenza [BIII].

Al di sotto delle 100.000 cp/mL è possibile utilizzare (sarà presto disponibile in commercio) anche RPV, appartenente alla classe degli NNRTI: in associazione a TDF/FTC compone un regime che, pur con più limitato impiego clinico, soddisfa molti criteri sopra enunciati [AI] ed è disponibile (sarà presto disponibile in commercio) in formulazione compatta in singola pillola (regime STR, Single Tablet Regimen) per l'impiego nel paziente naïve. RPV associato ad ABC/3TC ha un'evidenza ancora limitata [BIII].

NVP e LPV/r, pur avendo entrambi prove di non-inferiorità raggiunte rispetto ad ATV/r, difettano nel raggiungimento del criterio di non-inferiorità rispetto ad EFV. In conseguenza, associati a TDF/FTC al di sopra ed al di sotto delle 100.000 cp/mL sono regimi raccomandati, ma con rango di raccomandazione inferiore [BI]. Mentre NVP in esordio è associabile ad un unico backbone (TDF/FTC), a causa della mancanza di dati sulla associazione con ABC/3TC, LPV/r - indipendentemente dal livello di viremia al basale - è l'unico IP/r associabile ad entrambi i backbone (TDF/FTC e ABC/3TC) ed è inoltre co-formulato con ritonavir.

Il profilo di tollerabilità dei terzi farmaci che danno origine a raccomandazione/evidenza di tipo A è giudicato complessivamente favorevole, con le criticità segnalate nella parte dedicata delle Linee Guida. Si ricorda brevemente in questa sede il maggior impatto sul rene e osso di TDF, sul metabolismo di ABC, sui lipidi di EFV rispetto a ATV/r e RAL, una sostanziale equivalenza sulla lipoatrofia di tra EFV, ATV/r e RAL, maggiore iperbilirubinemia con l'utilizzo di ATV/r, maggior tossicità al sistema nervoso centrale con l'utilizzo di EFV. Per quanto riguarda RPV, è disponibile solo il dato comparativo con EFV, che attribuisce a RPV un minor impatto sui lipidi e una minor frequenza di rash cutanei e di eventi neuropsichiatrici.

Il profilo di tollerabilità dei terzi farmaci che danno origine a raccomandazione/evidenza di tipo B è giudicato meno favorevole, con le criticità segnalate nella parte dedicata delle Linee Guida. Si ricorda brevemente in questa sede, il maggior impatto sui lipidi di LPV/r rispetto a EFV, ATV/r e DRV/r, così anche una minor lipoatrofia rispetto a EFV, maggiori eventi gastrointestinali/diarrea rispetto a EFV, ATV/r, DRV/r. NVP presenta maggior frequenza di interruzione per tossicità rispetto ad ATV/r e maggior tossicità epatobiliare rispetto ad EFV e LPV/r; migliore il profilo lipidico rispetto a EFV, ATV/r e LPV/r, maggiore in NVP la frequenza di rash cutanei rispetto a LPV/r. Nella interpretazione del profilo di sicurezza di NVP va tenuto conto che solo lo studio comparativo con ATV/r escludeva, come da attuale indicazione regolatoria, i pazienti a più elevato rischio di rash cutanei e ipertransaminasemia, quali le donne con CD4+ > 250 cellule/µL e gli uomini con CD4+ > 400 cellule/µL.

In conseguenza di quanto esposto, le Tabelle di seguito riportate che contengono anche i riferimenti

bibliografici degli studi, prendono in esame i diversi regimi di combinazione comprendenti nucleosi(ti)dici e terzo farmaco, stratificando le raccomandazioni in base al numero di copie virali al basale.

Tabella 1a - Regimi raccomandati per l'inizio della terapia ARV in presenza di HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL.

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/emtricitabina	AI	[1-9]
	Nevirapina#	Tenofovir/emtricitabina	BI	[9-12]
IP/r	Atazanavir/r	Tenofovir/emtricitabina	AI	[6, 11-14]
	Darunavir/r°	Tenofovir/emtricitabina	AI	[15-18]
	Lopinavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	BI BI	[13-21] [20,22]
INI*	Raltegravir	Tenofovir/emtricitabina	AI	[23-25, 45]

* In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/µL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/µL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
^ Abacavir, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
° Dosaggio 800/100 mg QD.

Tabella 1b - Regimi raccomandati per l'inizio della terapia ARV in presenza di HIV-RNA < 100.000 copie/mL.

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI AI	[1-9] [4-6, 27]
	Nevirapina#	Tenofovir/emtricitabina	BI	[9-12]
	Rilpivirina	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII	[28-30] [29-30]
IP/r	Atazanavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI AI	[6, 10-14] [4,5]
	Darunavir/r°	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII	[15-18] [31]
	Lopinavir/r	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	BI BI	[13-21] [20,22]
INI*	Raltegravir	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	AI BIII	[23-25, 45] [26]

* In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/µL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/µL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
^ Abacavir, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
° Dosaggio 800/100 mg QD.

Regimi alternativi

I seguenti regimi sono da utilizzare esclusivamente qualora il paziente non possa assumere un regime raccomandato per qualunque causa. Il backbone ZDV/3TC, a somministrazione due volte al dì, presenta un profilo peggiore dal punto di vista della tollerabilità: maggior lipoatrofia, ipercolesterolemia e tossicità ematologica rispetto a TDF/FTC, così come minore tollerabilità gastrica rispetto a ABC/3TC. Altre e più approfondite criticità sono segnalate nella parte dedicata delle Linee Guida. I regimi NRTI-sparing sono compresi in questa Tabella come alternativi, in base ai dati ancora limitati provenienti dagli studi clinici. Sono segnalati anche i riferimenti bibliografici presi in considerazione.

Tabella 2 - Regimi alternativi per l'inizio della terapia ARV.

CLASSE TERZO FARMACO	TERZO FARMACO	BACKBONE (NRTI)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NNRTI*	Efavirenz	Tenofovir/lamivudina Abacavir/lamivudina^§ Zidovudina/lamivudina	BI CI CI	[32,33] [4-6, 27] [1-3,8,9]
	Nevirapina#	Abacavir/lamivudina^ Zidovudina/lamivudina	CIII CI	[9] [9]
	Rilpivirina§§	Zidovudina/lamivudina	CIII	[29,30]
IP/r	Atazanavir/r	Abacavir/lamivudina^§	CI	[4,5]
	Darunavir/r°°	Abacavir/lamivudina^§	CIII	[31]
	Fosamprenavir/r°°°	Tenofovir/emtricitabina Abacavir/lamivudina^	CIII CI	[34] [35,36]
	Lopinavir/r	Zidovudina/lamivudina	CI	[7]
INI*	Raltegravir	Abacavir/lamivudina^§	BIII	[26]
antagonisti del CCR5	Maraviroc°	Zidovudina/lamivudina	CI	[37]
Regimi senza NRTI (NRTI sparing)*	Lopinavir/r + raltegravir Lopinavir/r + maraviroc° Atazanavir/r + maraviroc° Darunavir/r + maraviroc°		BI CIII CIII CIII	[38,39] [40] [41] [42,43]

***** In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati. Per lo stesso motivo, regimi NRTI-sparing contenenti INI vanno utilizzati con cautela in presenza di una farmacoresistenza trasmessa, in assenza di dati sufficientemente sicuri sulla barriera genetica di tali combinazioni.
# Da utilizzare nelle donne con CD4+ < 250 cellule/µL e negli uomini con CD4+ < 400 cellule/µL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì).
^ Abacavir, causa HSR, da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
§ Nei pazienti con carica virale plasmatica al basale ≥ 100.000 cp/mL.
§§ Nei pazienti con carica virale plasmatica al basale < 100.000 cp/mL.
° Solo nei pazienti con fenotipo virale R5; in combinazione con 2NRTI alla dose di 300 mg BID; in combinazione con un IP/r alla dose di 150 mg QD; con DRV/r 150 o 300 mg QD. Non registrato in EU per il trattamento in terapia d'esordio.
°° Dosaggio 800/100 mg QD.
°°° Dosaggio 700/100 mg BID.

Confronto clinico tra regimi raccomandati

Gli studi presenti in letteratura in merito ai regimi antiretrovirali d'esordio considerano come obiettivo primario l'efficacia virologica, differentemente espressa nei vari studi, ma tutti miranti a verificare tempi ed entità del raggiungimento della non rilevabilità della carica virale plasmatica. Ai fini della scelta clinica del regime, pesano, comunque, come richiamato all'inizio del capitolo, considerazioni e confronti tra farmaci e regimi in rapporto ad altri fattori quali efficacia immunologica (incremento medio dei CD4+ in corso di terapia), compattezza/convenienza (pill burden, disponibilità in co-formulazione dell'intero regime, e numero di somministrazioni/die), tossicità e tollerabilità, barriera genetica (in termini di minore o maggiore frequenza di resistenza al fallimento virologico), ed esteso impiego clinico. Partendo da queste considerazioni, la Tabella 3 propone dei confronti tra i regimi raccomandati in precedenza proposti, al fine di consentire un inquadramento su tutte le variabili che informano la decisione clinica, non solo l'efficacia virologica. Le prove di evidenza che supportano i ranghi in tale tabella sono diverse in rapporto ai vari fattori considerati e con differente qualità. In tal senso, *il confronto non va a sostituire* il grado di raccomandazione espresso nelle Tabelle 1a e 1b, che rappresenta il criterio prioritario di valutazione di un regime antiretrovirale, ma ne rappresenta una integrazione utile su un piano clinico.

Tabella 3 - Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezza/convenienza, Tossicità/tollerabilità, barriera genetica ed esteso impiego clinico tra i diversi regimi raccomandati per l'inizio della terapia ARV.

Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni/die, coformulazione)	Tossicità/tollerabilità	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)	Esteso impiego clinico
1	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+RAL ABC/3TC+ATV/r** ABC/3TC+EFV**	TDF/FTC+ATV/r ABV/3TC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r TDF/FTC+RAL	(TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC/RPV	TDF/FTC/RPV ABC/3TC+RPV ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+RAL	TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+ATV/r ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r
2	TDF/FTC+NVP TDF/FTC/RPV*** ABC/3TC+RPV*** TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC/RPV ABC/3TC+RPV	TDF/FTC+EFV ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP ABC/3TC+RPV	TDF/FTC/EFV (TDF/FTC/EFV)* ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP TDF/FTC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r	ABC/3TC+LPV/r ABC/3TC+ATV/r	TDF/FTC+DRV/r TDF/FTC+RAL
3			TDF/FTC+ATV/r ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r	TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r	TDF/FTC+EFV (TDF/FTC/EFV)* TDF/FTC+RAL ABC/3TC+EFV#	TDF/FTC/RPV ABC/3TC+RPV
4			TDF/FTC+RAL TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+LPV/r		TDF/FTC+NVP TDF/FTC/RPV ABC/3TC+RPV	
Dati insufficienti per ranghi: ABC/3TC+RAL, ABC/3TC+DRV/r						
* La co-formulazione in singola compressa di TDF/FTC/EFV non è registrata in EU per l'impiego nella terapia del paziente naïve ** Nel paziente con HIV-RNA > 100.000 copie/mL al basale, rango 2. *** Nel paziente con HIV-RNA < 100.000 copie/mL al basale (secondo autorizzazione prescrittiva), rango 1. # Nel paziente con HIV-RNA >100.000 copie/mL al basale, rango 4.						

Regimi non raccomandati

L'elenco dei seguenti regimi e/o farmaci, certamente non esaustivo, è stato composto secondo un principio di storia della terapia antiretrovirale che ha portato a concludere che alcune associazioni o farmaci non siano da utilizzare in terapia d'esordio (Tabella 4a). Altri farmaci o regimi potrebbero essere considerati per profilo, ma al momento non sono presenti dati esaustivi tali da poterli raccomandare (Tabella 4b).

Tabella 4a - Farmaco/associazioni non raccomandate in terapia d'esordio.

FARMACO/ASSOCIAZIONI	CONSIDERAZIONI
Monoterapia con qualsiasi farmaco o classe	Dati di efficacia insufficienti o negativi
Regime composto unicamente da 2NRTI	Ridotta efficacia virologica
Combinazione di 1 NRTI con un terzo farmaco	Dati di efficacia insufficienti
ZDV+3TC+ABC	Ridotta efficacia virologica
ZDV+3TC+TDF	Ridotta efficacia virologica
ZDV+3TC+ABC+TDF	Ridotta efficacia virologica, maggiore tossicità rispetto a TDF+FTC+EFV
Combinazione di 3 NRTI	In generale, da evitare in terapia d'esordio
ABC+ddI (come backbone)	Dati insufficienti, elevata tossicità in associazione con d4T, ddI maggiore tossicità mitocondriale, eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+ddI+3TC
ABC+TDF (come backbone)	Dati insufficienti (eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+TDF+3TC)

ddI+TDF (come backbone)	Ridotta efficacia virologica con NNRTI. Rapida selezione di resistenza con NNRTI. Scarsa risposta immunologica
d4T (come componente del backbone)	Tossicità eccessiva nel medio-lungo termine
d4T+ddI (come backbone)	Tossicità mitocondriale eccessiva. Rischio di grave tossicità mitocondriale
TDF+3TC+NVP	Ridotta efficacia virologica [44]
Enfuvirtide	Dati insufficienti. Somministrazione parenterale
Indinavir/r	Alta incidenza di nefrolitiasi, lipodistrofia
Indinavir senza booster	Ridotta efficacia virologica, tossicità renale, lipodistrofia
Nelfinavir	Ridotta efficacia virologica, tossicità gastro-intestinale
Saquinavir/r	Ridotta efficacia virologica, tossicità cardiaca
Saquinavir senza booster	Ridotta efficacia virologica
Tipranavir/r	Eccessiva tossicità e ridotta efficacia

Tabella 4b - Farmaco/associazioni non raccomandate in terapia d'esordio.

FARMACO/ASSOCIAZIONI	CONSIDERAZIONI
Atazanavir senza booster	Dati insufficienti se non in combinazione con d4T/3TC
Darunavir senza booster	Esposizione farmacologica insufficiente, assenza di studi di efficacia
Etravirina	Dati insufficienti
Maraviroc + TDF/FTC	Dati insufficienti
Maraviroc + ABC/3TC	Dati insufficienti
Darunavir/r + RAL	Dati insufficienti o preliminari/limitati negativi

Di seguito alcune abbreviazioni utilizzate:

AZT/ZDV: zidovudina
d4T: stavudina
ddI: didanosina
3TC: lamivudina
FTC: emtricitabina
ABC: abacavir
TDF: tenofovir
EFV: efavirenz
NVP: nevirapina
ETV: etravirina
RPV: rilpivirina
IDV: indinavir
SQV: saquinavir
LPV: lopinavir
FPV: fosamprenavir
ATV: atazanavir
DRV: darunavir
TPV: tipranavir
ENF: enfuvirtide
RAL: raltegravir
MVC: maraviroc
NRTI: Inibitori nucleosi(ti)dici della trascrittasi inversa
NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
IP: Inibitori della proteasi
"r": con booster

COME CONTINUARE DOPO LA SOPPRESSIONE VIROLOGICA: STRATEGIE DI OTTIMIZZAZIONE DELLA cART

I progressi della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) dal 1996 ad oggi consentono ad una percentuale elevata di pazienti, oltre 80%, di avere un controllo duraturo della replicazione virale con riduzione della mortalità e morbilità per HIV. L'incremento del successo virologico solitamente si riflette in quello clinico ed immunologico con conseguente miglioramento della qualità della vita. Il limite delle cART attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve essere quindi continuato a tempo indefinito, con il possibile insorgere di problemi di aderenza, di manifesta e/o iniziale tossicità d'organo/comorbosità, di necessità di introdurre terapie concomitanti e conseguente attenzione alle interazioni farmacologiche.

La prospettiva di terapia a lungo termine e la disponibilità di più molecole, con maneggevolezze e tossicità differenti, favoriscono dunque l'indicazione ad un *percorso terapeutico individuale della cART*, inteso come *ricerca di soluzioni terapeutiche che mirino ad assicurare - in un determinato momento/periodo della 'storia terapeutica' dei pazienti con HIV, corrispondente a sua volta ad un determinato contesto clinico o a una particolare necessità - il fondamentale e irrinunciabile mantenimento dell'efficacia viro-immunologica*.

Il termine *ottimizzazione della cART* - in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL) - è utilizzato per indicare strategie finalizzate al miglior risultato possibile attraverso switch terapeutici differenti fra loro, con anche scopi e razionali diversi, identificando tuttavia alcuni denominatori comuni nei pazienti con HIV che consentano specifici raggruppamenti. In particolare, i tre principali sono:

1. La riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica (de-intensificazione);
2a. La riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere, ma sempre ricorrendo ad uno schema di triplice terapia (semplificazione gestionale);
2b. Altre strategie di switch terapeutico che ricorrono ad uno schema di triplice terapia, non necessariamente inquadrabili nel razionale del precedente punto 2a.

Pertanto nei pazienti vanno accuratamente valutati, bilanciati e discussi i potenziali rischi e i benefici di *schemi individualizzati di trattamento, modulati sulla base delle esigenze del singolo paziente*. Le principali ragioni che possono portare a questa scelta sono:

- Documentata tossicità;
- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Terapia in atto che possa aggravare comorbosità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente;
- Pianificazione di gravidanza;
- Richiesta del paziente;
- Regime in atto non più raccomandato.

1. La riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica (de-intensificazione)

Questa ipotesi, nota anche come LDR (Less Drugs Regimen), si rifà al concetto di induzione-mantenimento ed è una delle strategie più recenti nell'ambito della ottimizzazione della terapia e trae spunto peraltro da altre aree terapeutiche nelle quali è pratica clinica consolidata (es.: oncologia, antibioticoterapia). 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. E' opportuno ricordare che la stragrande maggioranza dei pazienti che assumono con regolarità la cART utilizzano oramai farmaci e combinazioni per tempi che vanno ben oltre i tradizionali limiti degli studi registrativi. Appare, dunque, utile segnalare le strategie terapeutiche alternative nel paziente con viremia non rilevabile su cui vi sia sufficiente evidenza scientifica in base agli studi post-marketing pubblicati. Il curante, nel caso egli intraveda il vantaggio per il paziente di una determinata strategia, potrà contemplare l'adozione di queste soluzioni terapeutiche, favorendo comunque, laddove possibile, la partecipazione del paziente candidato a programmi/studi finalizzati in questo ambito sperimentale.

Duplici terapie

Gli studi più interessanti prevedono l'utilizzo di un inibitore della proteasi con booster di ritonavir associato a farmaci di diversa classe quali NRTI, NNRTI, inibitori della integrasi (INI) e maraviroc.

1) IP/r + NRTI

Recenti studi non randomizzati e che hanno arruolato un piccolo numero di pazienti e hanno indagato positivamente l'efficacia di duplici terapie basate su un IP/r associato a 3TC sia nel paziente naive (Studio LOREDA, con LPV/r, dati a 48 settimane) sia in un contesto di switch (Studio ATLAS con ATV/r, dati a 48 settimane [1-3] e a 96 settimane [IAC Conference 2012 Washington DC, USA]. Tale schema terapeutico è promettente nel raggiungimento/mantenimento della soppressione virologica e potrebbe essere considerato in un contesto di semplificazione schematica, limitata a pazienti stabilmente soppressi da almeno 6 mesi, HBsAg negativi, senza precedenti fallimenti terapeutici a IP e 3TC o FTC.

2) IP/r + NNRTI

Lo studio clinico randomizzato NEKA ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'associazione LPV/r con nevirapina (NVP) in pazienti trattati in soppressione virologica stabile [4]. L'associazione si è dimostrata efficace dopo un periodo di follow up di 48 settimane con un miglior profilo lipidico e una tendenza all'aumento del DNA mitocondriale (mtDNA). Lo studio MULTINEKA è multicentrico e più ampio, nel quale i pazienti venivano sottoposti allo switch terapeutico NRTI-sparing con NVP e LPV/r [5]. Ha dimostrato un'efficacia antivirale del tutto sovrapponibile a quella della triplice terapia con NRTI e un miglioramento della tossicità mitocondriale. Nello studio 5142, condotto in pazienti naive, il braccio che prevedeva l'associazione LPV/r + EFV si è dimostrato efficace solo nei pazienti con viremia < 100.000 copie/mL, ma ha evidenziato un alto numero di mutazioni di resistenza nei pazienti con fallimento virologico. L'associazione DRV/r + ETV in uno studio pilota condotto in pazienti in fallimento virologico [6] si è dimostrata efficace a 96 settimane nel controllo della viremia plasmatica. L'ampio uso di questa associazione in pazienti plurifalliti fa ritenere che questa strategia possa essere ritenuta valida in regimi di semplificazione.

3) IP/r + RAL

Altre strategie indagate (studi pilota e preliminari) prevedono l'uso di un IP/r associato a RAL. Ad oggi i dati più rilevanti sono stati ottenuti con LPV/r (Studio PROGRESS, pazienti naive) a 96 settimane, nel quale l'associazione con RAL rispetto al regime triplice LPV/r + TDF/FTC ha dimostrato a 96 settimane una buona efficacia viro-immunologica e una maggiore sicurezza statisticamente significativa in merito al danno d'osso, rene e recupero di lipoatrofia [7, 8]. Nello studio randomizzato KITE, 60 soggetti con controllo della replicazione virale, sono stati

randomizzati 2:1 ad uno switch a LPV/r 400/100mg BID + RAL 400mg BID *versus* continuare la terapia HAART in corso [9]. I risultati alla settimana 48 di studio hanno evidenziato il mantenimento della viremia plasmatica <50 copie/mL nel 92% di soggetti nel braccio LPV/r + RAL versus il 88% nel braccio di controllo, non ci sono state differenze nella conta dei linfociti CD4+ e il braccio LPV/r + RAL ha mostrato livelli significativamente più elevati di trigliceridi: 234±30 vs. 133±27 (p=0.003).
Due studi hanno analizzato l'associazione di DRV/r + RAL in pazienti naive. Uno studio non controllato monobraccio [10] ha dimostrato una buona tollerabilità ma una scarsa efficacia dell'associazione soprattutto in pazienti ad alta carica viremica (> 100.000 copie/mL) mentre un altro studio [11] ha dimostrato una efficacia virologica a 24 settimane simile alla associazione DRV/r+TDF/FTC (87,9 vs 86,2% pazienti con viremia < 50 copie/mL).
Nello studio SPARTAN [12] ATV 300 mg BID senza booster di ritonavir è stato associato a RAL 400 mg BID e ha dimostrato una buona efficacia virologica, ma un'elevata tossicità (iperbilirubinemia) ed un alto numero di pazienti con mutazioni di resistenza al fallimento.

4) IP/r + Maraviroc (MVC)

L'uso di un IP/r associato a MVC a somministrazione una volta al dì a basso dosaggio (150 mg), in pazienti con tropismo R5, è stato indagato in alcuni studi. Ad oggi i dati più interessanti sono stati ottenuti con LPV/r a 48 settimane, Studio VEMAN [13] e con l'associazione ATV/r + MVC a 48 settimane [14]. Queste associazioni si sono attualmente dimostrate interessanti nel paziente naive e potrebbero rappresentare strategie da utilizzare in semplificazione schematica nel caso di tossicità documentata agli NRTI.

Per quanto enunciato sopra visto il carattere preliminare e pilota degli studi in questione, pur auspicando studi randomizzati più ampi per fornire raccomandazioni più solide per queste associazioni, tale strategia da contestualizzarsi nei singoli casi può rappresentare una valida opzione [BI]. *In ogni caso, in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente* [AI].

Monoterapie

Diversi studi hanno analizzato lo switch a monoterapie con IP/r che, al momento, per l'alta barriera genetica che li caratterizza, appaiono come possibili candidati a questo tipo di scelta. Il razionale di tali strategie sta nel tentativo di ridurre le tossicità associate agli NRTI e di ridurre i costi del trattamento. Gli studi randomizzati attualmente disponibili riguardano LPV/r e DRV/r.

Gli studi di switch a LPV/r hanno fornito dati non omogenei anche in funzione dei diversi disegni e delle analisi statistiche condotte. Questi studi hanno comunque globalmente dimostrato, si veda in particolare lo Studio OK04, che in alcuni casi non era raggiunto il dato di non inferiorità virologica al confronto con il proseguimento della triplice terapia, che al fallimento non erano presenti mutazioni primarie per IP e che la reintroduzione dei due NRTI sospesi permetteva di ottenere una nuova soppressione della viremia nella quasi totalità dei casi [15-18]. Lo studio condotto da Cameron ha evidenziato una riduzione della lipoatrofia a 96 settimane nella semplificazione a LPV/r in regime di semplificazione in monoterapia [19]. Inoltre, analisi recenti hanno evidenziato che il successo di tale strategia è correlato al nadir dei linfociti T CD4+ (> 100 cellule/µL) e ad una buona aderenza alla terapia [20] e che la coinfezione HIV/HCV non è un fattore che correla con il fallimento virologico a LPV/r monoterapia [21].

Due studi hanno analizzato lo switch a DRV/r al dosaggio di 800/100 mg QD (Studio MONET) [22] e 600/100 mg BID (Studio MONOI) [23]. Entrambi hanno selezionato pazienti senza precedenti fallimenti virologici ed hanno ottenuto la non-inferiorità virologica rispetto al braccio di

controllo (stesso regime + 2NRTI) secondo l'analisi pianificata a 48 settimane. Nel caso di MONOI la non inferiorità è stata ottenuta nella analisi *per protocol* (quella su cui era stato disegnato lo studio), ma non nella *intent-to-treat*, anche se a 96 settimane, dopo lo switch al regime DRV 800/100 QD, la non inferiorità è stata confermata in tutte le analisi. Nel MONET la non-inferiorità è stata ottenuta secondo diversi tipi di analisi, ma non è stata confermata nell'analisi principale (ITT, TLOVR, Switch=Failure) a 96 settimane [24], quando la non-inferiorità era mantenuta solo considerando non-falliti i casi di re-induzione con 2 NRTI. Tale dato è confermato a 144 settimane [25], evidenziando anche come la coinfezione HIV/HCV è un fattore che correla con il fallimento virologico a DRV/r monoterapia.

Con entrambi i farmaci la semplificazione schematica può dunque essere seguita da una reintroduzione di 2 NRTI attivi in caso di rebound virologico a 50-500 copie/mL. Diverse segnalazioni hanno posto, inoltre, l'attenzione al rischio che monoterapie con IP non raggiungano livelli di potenza pari a quelli di una triplice standard per controllare sufficientemente la replicazione virale a livello del sistema nervoso centrale e del compartimento genitale.

In pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+ > 100 cellule/μL, non anemici, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale, lo switch a monoterapia con LPV/r BID o DRV/r QD può rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione, per tossicità [AI] *o per prevenzione tossicità* [BI]. *Appare opportuno, allo stato attuale, introdurre una discriminante positiva a favore di LPV/r in caso di coinfezione con HIV/HCV* [21, 25]. *In ogni caso, in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente* [AI].

La semplificazione in monoterapia con ATV/r è stata analizzata esclusivamente in studi clinici non controllati ed è pertanto non raccomandata [26].

Tabella 1 - Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali: semplificazione schematica. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM. LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a LPV/r 400/100 BID	Per tossicità in atto. Per prevenzione tossicità.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti	Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici/metabolici; rischio CV nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[AI] se tossicità in atto [BI] se prevenzione tossicità	[15-20]
Da 3 farmaci a DRV/r 800/100 QD	Per tossicità in atto/semplificazione da BID. Per prevenzione tossicità.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti, semplificazione se proveniente da BID	Efficacia virologica non totalmente non-inferiore; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+	[AI] se tossicità in atto [BI] se prevenzione tossicità	[22-25]

2a. La riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere: strategie di semplificazione gestionale

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 monosomministrazione giornaliera (QD invece che BID);
- La combinazione dei due precedenti concetti nota come STR (Single Tablet Regimen) ovvero la formulazione compatta di un regime terapeutico completo assunto una sola volta al giorno (una compressa una volta al giorno).

I regimi STR si sono mostrati più efficaci nella durata della soppressione virologica rispetto a quelli più complessi. In particolare, di recente è stato introdotto il concetto multifattoriale di 'barriera genetica di regime' [1], che riguarda l'analisi dell'intero regime terapeutico ed è basata sulla valutazione complessiva della potenza della combinazione degli antiretrovirali, delle caratteristiche virologiche dei singoli farmaci al fallimento (profilo di resistenza), delle similitudini inerenti la farmacocinetica (emivita) delle molecole in questione. In particolare, a questo razionale si possono ascrivere le seguenti strategie:

- Lo switch ad associazioni farmacologiche coformulate con gli stessi farmaci già in uso. La sicurezza di tale strategia è stata certamente provata [2] [AII]. L'uso di STR di per sé può essere un elemento chiave per contribuire a ridurre il rischio di aderenza selettiva ai singoli farmaci del regime prescritto, a migliorare la qualità di vita e l'aderenza dei pazienti [3, 4] [AII];
- Lo switch da diversi regimi, inclusi IP, verso la coformulazione TDF/FTC/EFV (al momento l'unica disponibile che racchiude, in un'unica compressa a somministrazione QD, una triplice terapia) che si è dimostrato sicuro ed efficace, anche se i pazienti che passavano da IP ad EFV mostravano una maggiore incidenza di eventi avversi, in particolare a livello del SNC [AI] [5].

Da IP a NNRTI

Lo studio randomizzato NEFA ha valutato lo switch dell'IP con EFV o NVP o con un NRTI (ABC). Lo studio ha dimostrato come lo switch ad un regime con tre NRTI (ABC+3TC+AZT) può essere fatto solo in assenza di pregressi trattamenti subottimali e quindi solo in pazienti privi di mutazioni di resistenza agli NRTI; inoltre, tale switch implica l'utilizzo di AZT, con i conseguenti rischi di tossicità mitocondriale, e lipoatrofia in particolare [CI]. Lo switch a EFV o NVP si è dimostrato più efficace nel mantenere la soppressione virologica, ma le interruzione di trattamento per eventi avversi sono state più frequenti con i due NNRTI; anche in questo caso i fallimenti virologici erano più frequenti nei pazienti che avevano precedentemente fallito terapie sub ottimali.
Uno studio pilota di 46 pazienti ha saggiato l'efficacia e la sicurezza della switch a ETR (400mg/24 ore, compresse sciolte in acqua) (ETR group), o continuare lo stesso regime terapeutico (control group), provenendo da un regime terapeutico basato su IP/r [6]. 24 soggetti sono stati arruolati nel gruppo ETR e 22 soggetti nel gruppo di controllo. Alla settimana 24, tutti i soggetti hanno mantenuto una soppressione virologica con HIV-RNA < 50 copie/mL. Un lieve aumento dei linfociti CD4+ si era osservato in entrambi i bracci. Una riduzione del colesterolo totale (da 206 a 186 mg/dL, p=0.037) e trigliceridi (da 168 a 107 mg/dL, p= 0.004) è stata rilevata nel gruppo trattato con ETR. Un soggetto nel gruppo ETR e 2 soggetti nel gruppo di controllo hanno interrotto volontariamente la terapia. La soddisfazione del paziente, valutata tramite questionario, ha mostrato un miglioramento nel gruppo trattato con ETR. Lo switch da IP a NNRTI resta comunque una

opzione complessivamente vantaggiosa in assenza di resistenza documentata a NRTI e di precedenti terapie subottimali con NRTI [AI] [7].

Da IP a INI

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. Anche in questo caso la causa principale del fallimento era la presenza di pregressi fallimenti virologici e quindi la verosimile resistenza agli NRTI [8]. 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 [9, 10]. Per tali motivi questa strategia è moderatamente raccomandata [BI].

Pertanto lo switch da IP ad altra classe (a EFV, NVP o RAL), cioè da un regime a maggiore barriera genetica contenente un IP, deve essere riservato a pazienti senza pregressi fallimenti virologici o farmacoresistenze agli NRTI e deve essere eseguito con cautela e monitoraggio ravvicinato. Inoltre va considerato solo dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica nel caso di switch a RAL.

Da IF a INI

In uno studio randomizzato ed in diversi studi osservazionali si è dimostrata la sicurezza e la fattibilità di una semplificazione da enfuvirtide a raltegravir in pazienti multi-falliti in soppressione virologica, mai trattati precedentemente con inibitori dell'integrasi [11-15]. Questa strategia può essere utilmente applicata allo scopo di migliorare la tollerabilità e la praticità di somministrazione del regime [AI].

Tabella 2 - Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere: strategie di semplificazione gestionale. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM./ LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da singole molecole in uso a coformulazioni degli stessi farmaci	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Coformulazione	Nessuno	[AII]	[2, 3]
Da NVP BID a NVP XR QD	Miglioramento aderenza e qualità della vita	Ridotto numero di compresse e di somministrazioni	Nessuno	[AI]	[16]
Da IP/r a EFV	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale, coformulazione	Più eventi avversi, in particolare al SNC, minore barriera genetica	[AI]	[5,7]
Da IP/r a NVP	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]	[7]
Da IP/r a ETR	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Tossicità cutanea nel breve termine, minore barriera genetica	[AI]	[6]
Da IP/r a raltegravir	Per tossicità	Minore impatto gastrointestinale e metabolico	Minore barriera genetica, non-inferiorità non raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se	[BI]	[8, 9]

			precedenti fallimenti a NRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica		
Da enfuvirtide a raltegravir	Per tossicità	Diminuzione effetti locali dermatologici in sede di iniezione, migliore maneggevolezza e vantaggio sulla QoL	Nessuno	[AI]	[11-15]

2b. Altre strategie di switch terapeutico

Le modificazioni della cART a seguire, in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL), portano a ottimizzazione, ma non necessariamente a semplificazione.

Da NRTI a NRTI

Migliorare la dislipidemia e la lipodistrofia associata agli analoghi timidinici (d4T, AZT, ddI) con lo *switch* a tenofovir [AI] o abacavir [AI]. Il beneficio di questa strategia è stato provato da diversi studi randomizzati [1-4] e osservazionali [5, 6]. In particolare, il miglioramento della lipoatrofia è risultato più significativo nei pazienti che avevano effettuato un trattamento di minore durata con analoghi timidinici, a dimostrazione dell'importanza di uno *switch* precoce allo scopo di ridurre l'impatto della lipodistrofia.

Alcuni studi randomizzati hanno confrontato diverse strategie di *switch* dei NRTI. Nello studio RAVE i pazienti randomizzati a TDF hanno mostrato un miglioramento più cospicuo di colesterolo totale e LDL ed un recupero del grasso agli arti sovrapponibile tra TDF e ABC [7]. Nello studio BICOMBO i pazienti randomizzati a ABC/3TC hanno mostrato un maggiore aumento di colesterolo totale e LDL, dei CD4+ ed una maggiore percentuale di fallimenti virologici a 48 settimane, rispetto a quelli randomizzati a TDF/FTC [8]. Nello studio STEAL (96 settimane), nel quale i pazienti venivano selezionati sulla base della negatività di HLA-B*5701, i soggetti randomizzati a TDF/FTC presentavano un rischio di *rebound virologico* equivalente a quello dei soggetti randomizzati a ABC/3TC, tuttavia gli eventi non-AIDS gravi (soprattutto cardiovascolari) erano più frequenti con ABC/3TC, mentre i pazienti in TDF/FTC presentavano una densità minerale ossea significativamente inferiore [9]. Uno studio recente ha confermato una miglior performance della associazione ABC/3TC rispetto a TDF/FTC in termini di turn over osseo e di demineralizzazione ossea [10].

Da NNRTI a NNRTI

Non esistono studi randomizzati controllati che analizzino una strategia di *switch* di farmaco nell'ambito di questa classe riguardati EFV e NVP. E' possibile prevedere uno *switch* da nevirapina ad efavirenz per motivi di tossicità o per accedere ad un trattamento coformulato, così come il passaggio da nevirapina BID a QD per ridurre le somministrazioni quotidiane [AIII]. Il passaggio da efavirenz a nevirapina può essere considerato in seguito a tossicità (sintomi SNC) o per trarre beneficio dal minore impatto lipidico [AIII]. Tale switch può essere effettuato a prescindere dal numero dei linfociti T CD4+. Uno studio su 38 partecipanti [11], randomizzato e in doppio cieco, ha indagato lo switch da EFV a etravirina (ETR) in pazienti con soppressione virologica ed effetti tossici persistenti da EFV dopo 12 settimane. I pazienti venivano randomizzati tra mantenere EFV (delayed switch) o passare a ETR (immediate switch). Il beneficio è stato dimostrato non sul metabolismo lipidico, ma sugli effetti CNS (insonnia, disturbi del sonno e agitazione). Un altro

studio randomizzato e a disegno crossover [12], su 58 pazienti condotto dagli svizzeri della Swiss Cohort, non ha confermato il beneficio della sostituzione di EFV con ETR sugli effetti CNS. Il vantaggio di uno switch da EFV ad ETR non è quindi univocamente delineato [BI]. Appare, inoltre, utile ricordare che la registrazione di ETR in Italia è per i pazienti *precedentemente trattati* e con associazione obbligatoria con IP/r. Al momento, inoltre, il farmaco comporta l'assunzione di 2 compresse BID (4 compresse giornaliere).

Da EFV a RAL

Lo studio randomizzato, in doppio cieco e con cross-over, SWITCH-ER ha evidenziato un significativo miglioramento del profilo lipidico e dei punteggi di ansia e stress dopo 4 settimane dalla sostituzione di EFV con RAL; inoltre la metà dei pazienti (in trattamento stabile con EFV) ha preferito proseguire con RAL dopo aver provato entrambi i farmaci, nonostante che ciò comportasse aumento del numero di compresse e il passaggio da un regime QD a un regime BID. La dimensione del campione dello studio era piccola, e quindi questi risultati devono essere confermati in un campione più ampio; tuttavia, in caso di effetti neurologici indesiderati da EFV può essere considerata anche tale strategia [BI] [13].

Da IP a IP

Gli switch di farmaco nell'ambito di questa classe possono esser contemplati allo scopo di: i) ridurre la frequenza delle dosi e/o il numero delle compresse; ii) utilizzare una coformulazione; iii) ridurre la dislipidemia e la diarrea (dimostrato in caso di switch da LPV/r ad ATV/r [AI]) o iiii) nel caso di atazanavir sospendere il ritonavir per ridurre la tossicità [BII]. L'atazanavir senza ritonavir (non previsto dalla scheda tecnica in Italia) non è consigliato in caso di cosomministrazione di tenofovir o farmaci anti-acidi. In questo caso, se è necessario per tossicità sospendere il ritonavir, la concentrazione plasmatica di atazanavir deve essere periodicamente verificata mediante TDM (vedi sezione specifica).

- Lo switch da un IP (con o senza ritonavir) ad ATV (con o senza ritonavir) si è dimostrato in grado di mantenere la soppressione virologica e di migliorare il quadro lipidico (studio SWAN, da IP con o senza ritonavir ad ATV o ATV/r se associato a TDF; studio ATAZIP, da LPV/r a ATV/r; studio ARIES, da ATV/r +ABC/3TC ad ATV+ABC/3TC, [14-17]).
- In pazienti pretrattati senza mutazioni di resistenza al DRV, l'impiego di DRV/r 800/100 mg QD si è rivelato non-inferiore ed associato a minore impatto lipidico rispetto all'impiego di DRV/r 600/100 mg BID (studio ODIN): pertanto, in questa popolazione di pazienti, lo switch da DRV/r 600/100 BID a DRV/r 800/100 QD è consigliato, purché i precedenti test di resistenza non abbiano rivelato la presenza di mutazioni maggiori di resistenza al DRV [18].

Tabella 3 - Altre strategie di switch terapeutico. Vantaggi, svantaggi, forza di raccomandazione e livello di evidenza

TIPO DI SWITCH	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	FORZA RACCOM./ LIVELLO EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da NRTI timidinici o ddI a TDF o ABC	Ridurre lipoatrofia ed altre tossicità, ridurre numero somministrazioni e compresse	Minore tossicità mitocondriale, maggiore compattezza, maggiore aderenza	Tossicità cardiovascolare (ABC), tossicità renale e ossea (TDF)	[AI]	[1-6]
Da TDF ad ABC	Per tossiticà specifica	No impatto su rene ed osso	Maggiore dislipidemia, tossicità cardiovascoalre	[AIII]	
Da ABC a TDF	Per tossicità specifica	Migliore impatto sui lipidi	Lieve impatto su rene ed osso	[AIII]	

Da EFV a NVP	Per tossicità specifica	Migliore impatto sui lipidi, migliore penetrazione SNC, riduzione tossicità neurologica	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, no coformulazione	[AIII]	
Da EFV a RAL	Per tossicità specifica	Riduzione tossicità neurologica di EFV	Aumento numero compresse	[BI]	[13]
Da NVP a EFV	Per tossicità specifica	Coformulazione	Maggiore impatto sui lipidi, disturbi SNC	[AIII]	
Da LPV/r a ATV/r o DRV/r QD	Per tossicità specifica	Minore impatto su lipidi e disturbi gastroenterici; ridotto numero di compresse e somministrazioni	No coformulazione con RTV; iperbilirunibemia con ATV	[AI]	[17] per ATV/r
Da DRV/r BID a QD	Semplificazione	Semplificazione (ridotto numero di compresse e di somministrazioni) e riduzione tossicità lipidica	Solo in caso di assenza di mutazioni di resistenza a DRV/r	[AI]	[18]
Da ATV/r a ATV	Per tossicità specifica	Riduzione iperbilirubinemia, modesta riduzione lipidi	Non indicato in scheda tecnica in Italia, minore barriera genetica, non indicato con TDF e anti-acidi	[BII]*	[14, 15]
* Indicato nei pazienti con intolleranza a ritonavir. Suggeribile il controllo del TDM.					

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO
E
STRATEGIE ALTERNATIVE

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO

La disponibilità attuale di farmaci antiretrovirali potenti, ben tollerati e con target enzimatici diversi costituisce una premessa fondamentale per poter impostare regimi duraturi nel tempo. Anche oggi abbiamo, tuttavia, una quota misurabile di pazienti in fallimento terapeutico per la presenza di una risposta virologica subottimale (*fallimento virologico*), una risposta immunologica insoddisfacente (*fallimento immunologico*) e, in minor misura, di progressione clinica (*fallimento clinico*).
Il fallimento clinico è definito dall'insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati in pazienti in terapia antiretrovirale da almeno tre mesi, dopo aver escluso una sindrome da immunoricostituzione.
Sebbene un quadro di progressione clinica necessiti di un corretto iter diagnostico terapeutico e di una attenta valutazione dei possibili cofattori di insorgenza, la presenza di una progressione clinica non comporta di per se la modifica del regime antiretrovirale in atto, se il paziente è in soppressione virologica completa e con una risposta immunologica adeguata [BII].
Il fallimento immunologico può essere definito come un'incapacità a recuperare e mantenere un recupero di linfociti CD4+, pur in presenza di una soppressione virologica. Ancora oggi non abbiamo una definizione precisa di fallimento immunologico; alcuni studi hanno valutato l'impossibilità a raggiungere nel corso degli anni un valore di CD4+ stabile (es.: > 500 cellule/μL), in altri studi si è posta maggior attenzione al mancato recupero di almeno 50-100 CD4+ cellule/μL nel breve periodo rispetto ai valori basali; più genericamente oggi l'attenzione è rivolta ai pazienti che nonostante una soppressione virologica completa si mantengono costantemente a livelli di CD4+ < 200 cellule/μL.
Abbiamo molte incertezze e poche indicazioni strategiche per proporre modificazioni ragionate del regime antiretrovirale in atto in presenza di un fallimento immunologico nel paziente a viremia negativa [1]. La modifica del regime antiretrovirale in atto con un regime antiretrovirale più aggressivo non si è tradotta in chiari benefici sotto il profilo immunologico. Le strategie di intensificazione [2] basate sull'introduzione di un nuovo farmaco in aggiunta al regime antiretrovirale in pazienti in soppressione virologica, rappresentano uno strumento prezioso nell'ambito di studi focalizzati a delineare con precisione l'entità e le implicazioni patogenetiche di una replicazione virale residua. Tuttavia, nei pazienti *immunological non responders*, l'utilizzo nell'ambito di strategie di intensificazione, di inibitori del corecettore CCR5 ha portato a risultati preliminari controversi [3] e il loro utilizzo è pertanto sconsigliato al di fuori degli studi clinici per i possibili rischi legati al carico posologico, allo sviluppo di tossicità e al possibile esaurimento in tempi più rapidi delle opzioni terapeutiche [CII].
Fortemente raccomandata [AII] è invece un'accurata valutazione del paziente in fallimento immunologico focalizzata a delineare con precisione il contributo di singoli fattori coinvolti nel mancato ripristino dei linfociti CD4+ circolanti (presenza di infezioni opportunistiche e non opportunistiche concomitanti, utilizzo di interferoni, chemioterapici e citostatici, steroidi e antiretrovirali quali la zidovudina e l'associazione tenofovir-didanosina) [4-7].

Il fallimento virologico è definito dalla mancata soppressione della viremia di HIV a valori inferiori alle 50 copie/mL di HIV-RNA plasmatico (undetectability) dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o dall'incremento della replicazione virale (rebound), confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa [AI]. Pazienti con viremie basali > 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 [AIII].
Di fronte a un paziente in fallimento virologico è fondamentale, per prima cosa, comprendere la ragione o le ragioni della risposta terapeutica subottimale e dotarsi di tutti gli strumenti per effettuare una modifica efficace ed ottimale del regime antiretrovirale [8-11] Quattro sono le principali raccomandazioni:
- Indagare *l'aderenza* alla terapia antiretrovirale e affrontare con il paziente le cause di un'eventuale mancata aderenza (es.: la difficoltà di accesso e/o reperimento dei farmaci; la presenza di effetti collaterali modesti, ma quotidiani; la mancata pianificazione della necessità di farmaci nell'occasione di una vacanza; il sopraggiungere di nuove condizioni lavorative o sociali che possono compromettere il rispetto dei ritmi abituali) [AII]. *Il riconoscimento e la correzione di una mancata aderenza sono fondamentali per una risposta virologica ottimale*.
- Ricontrollare possibili *interazioni farmacocinetiche* negative del regime in atto, in relazione a modificazioni dietetiche, insorgenza di disturbi gastrointestinali, nuova o imprevista assunzione di farmaci concomitanti [AII]. Il riconoscimento e la correzione di interazioni farmacologiche negative sono fondamentali nell'ottenere una risposta virologica ottimale.
- Effettuare in ogni caso *il test di resistenza per inibitori della trascrittasi inversa e della proteasi*. Nel paziente in fallimento virologico in trattamento con inibitori dell'integrasi o della fusione virale effettuare, ove possibile, il genotipo anche per valutare l'insorgenza di resistenza a queste classi [AI]. L'esecuzione del test di resistenza può dare informazioni anche riguardo l'aderenza del paziente (esempio: fallimento virologico in assenza di mutazioni specifiche per la terapia in corso).
- Effettuare la *determinazione del tropismo virale*. L'effettuazione del test genotipico o fenotipico, è fortemente raccomandato nei pazienti in fallimento a maraviroc [AI] e moderatamente raccomandato anche nei pazienti in terapia con altri regimi, poiché consente una valutazione ragionata sulle possibili opzioni terapeutiche nell'ottica di strategie di sequenziamento efficaci [BIII]. Le tabelle successive sintetizzano le indicazioni da seguire nel paziente in corso di fallimento virologico.

Tabella 1 – Flow-chart raccomandata in corso di fallimento virologico.

Eseguire test di resistenza genotipica nel più breve tempo possibile.
Modificare terapia sulla base delle mutazioni presenti nel test genotipico e delle indicazioni riportate nei successivi capitoli: gestione primo fallimento e gestione fallimenti successivi.
In assenza di mutazioni di resistenza **rivalutare l'aderenza** del paziente prima di modificare la terapia
Se **il test di resistenza genotipica non è eseguibile** per basso livello di viremia, fare riferimento alle indicazioni riportate nel successivo paragrafo: gestione fallimento a bassa viremia.

Tabella 2 – Altre considerazioni utili per impostare un nuovo regime antiretrovirale nel paziente in fallimento virologico

Nel paziente in fallimento, un nuovo regime antiretrovirale deve contenere almeno 2, preferibilmente 3 farmaci completamente attivi [AII]. In caso di primo fallimento è opportuno utilizzare farmaci di classi non utilizzate in precedenza.
Alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i *test standard*. Considerare pertanto tutti i test effettuati in precedenza dal paziente; non sempre, infatti, un farmaco mai assunto in precedenza è un farmaco completamente attivo.
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime; non sempre, infatti, un farmaco mai assunto in precedenza è un farmaco completamente attivo quando inserito in un nuovo regime terapeutico.
Nei pazienti che non hanno a disposizione tre farmaci completamente attivi considerare che alcuni farmaci antiretrovirali (es. NRTI) possono contribuire all'efficacia del nuovo regime con una attività virale residua, pur in presenza di resistenza, mentre per altri farmaci (es.: enfuvirtide, NNRTI, raltegravir) questo non è dimostrato.
Alcuni fattori sono associati ad una risposta virologica più favorevole indipendentemente dal tipo di regime utilizzato (es.: bassa viremia ed elevati CD4+ al momento della modifica del regime, l'utilizzo di un farmaco di una nuova classe, numero di farmaci attivi e di conseguenza GSS e PSS ad essi correlati).

Gestione fallimento virologico con bassa viremia

Negli ultimi anni la potenza dei farmaci antiretrovirali, e di conseguenza dei regimi di combinazione, è andata progressivamente aumentando, tanto da rendere il fallimento virologico vero, cioè legato a mancanza di efficacia del regime, estremamente infrequente. Nell'attuale pratica clinica, nella stragrande maggioranza dei casi, quando il fallimento virologico si verifica, è accompagnato dalla presenza di basse cariche virali di HIV.

Esistono altri elementi di novità, che stanno cambiando la gestione del fallimento virologico:

- L'utilizzo sempre più diffuso di test per la determinazione della carica virale ad elevata sensibilità in grado di rilevare viremie di HIV anche al di sotto di 50 copie/ml;
- La possibilità di eseguire test di resistenza anche a bassi livelli di viremia: il limite di 1000 copie/mL, considerato per l'esecuzione del test, oggi può essere facilmente superato e possono essere sottoposti al test di resistenza pazienti con viremia < 500 copie/mL, per cui l'esecuzione del test di resistenza va comunque tentata anche con viremie molto basse e in relazione alla possibilità del laboratorio di virologia di riferimento.

Studi di intensificazione della terapia, anche con farmaci innovativi, non hanno mostrato efficacia adeguata nel ridurre livelli di viremia residua, per cui questa strategia non è attualmente raccomandata nella pratica clinica corrente, rimane limitata a protocolli di ricerca [BI][12, 13].

Tabella 3- Raccomandazioni per la gestione del fallimento virologico in rapporto alla viremia

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE
Paziente con viremia residua (1-49 copie/mL).	La documentazione di una viremia residua non soddisfa oggi i criteri per la diagnosi di fallimento virologico. In base ai dati disponibili non vi è indicazione alla modifica del regime in atto [AIII].
Paziente con blip viremici (50-1000 copie/mL), isolati, non consecutivi, alternati a determinazioni con viremia negativa.	Indagare l'aderenza, potenziali interazioni farmacologiche negative, considerare la possibile variabilità del test. La modifica del regime antiretrovirale non è necessaria [AII].
Paziente con blip viremici (50-1000 copie/mL) persistenti, consecutivi, in incremento progressivo, genotipo non determinabile.	Non vi sono indicazioni chiare dalla letteratura sulla gestione di questi pazienti anche se è indubbia la presenza di una replicazione virale attiva e persistente. E' ragionevole effettuare il genotipo e considerare la modifica del regime antiretrovirale in atto [BII].
Paziente con viremia > 1000 copie/mL e assenza di mutazioni al test genotipico effettuato.	Indagare l'aderenza, considerare la riassunzione dello stesso regime monitorando la risposta virologica dopo 4 settimane e ripetendo il genotipo per identificare precocemente l'insorgenza di varianti virali resistenti [BIII]. In pazienti in terapia con inibitori delle proteasi "unboosted" considerare l'introduzione immediata di ritonavir a basse dosi come potenziatore farmacocinetico [BII].
Paziente con viremia > 1000 copie/mL e presenza di mutazioni al test genotipico effettuato.	Modificare il regime antiretrovirale in atto [AII].
Nota: E' opportuno, dopo ogni rialzo di carica virale > 50 copie/mL, ripetere la viremia a distanza di 4-8 settimane, per determinare se si è in presenza di fallimento virologico.	

Gestione del primo fallimento virologico

In funzione della terapia antiretrovirale impiegata in prima linea, si riconoscono le seguenti situazioni cliniche e le conseguenti strategie possibili di *rescue* (vedi Tabella 3):

Fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)

La resistenza di HIV agli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici emerge facilmente in caso di soppressione incompleta della replicazione virale. In tal caso, un'unica mutazione di resistenza è in grado di determinare una completa resistenza crociata di classe ai farmaci disponibili. Inoltre, in caso di fallimento virologico a questa combinazione farmacologica, si assiste spesso alla emergenza della mutazione 184V e, con frequenza minore, alla emergenza di mutazioni timidiniche, 74V o 65R a seconda degli analoghi nucleosidici prescritti (analoghi timidinici, abacavir o tenofovir, rispettivamente).

Pertanto, non vi è nessun vantaggio nel mantenere un regime contenente NNRTI + 2 NRTI; il fallimento virologico deve essere riconosciuto precocemente e il regime interrotto onde prevenire l'accumulo di mutazioni addizionali per NNRTI e NRTI che possono compromettere l'utilizzo di NNRTI di seconda generazione [AII].

Sono consigliati attualmente regimi includenti 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti sulla base del risultato del test di resistenza + 1 inibitore della proteasi potenziato da ritonavir [AI]. Dati preliminari retrospettivi aprono la discussione sulla possibile efficacia di una alternativa terapeutica rappresentata dall'utilizzo di un IP/r, in associazione alla sola lamivudina o emtricitabina [1] [BII]. Anche se è stata dimostrata iperscuscettibilità agli NNRTI in presenza di mutazioni per la trascrittasi inversa [2], pochi sono gli studi di paragone tra l'utilizzo di un inibitore non nucleosidico di seconda generazione e l'utilizzo di un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir in pazienti in fallimento da una prima linea con NNRTI. In caso di fallimento di regimi composti da 2 NRTI + NNRTI, l'inclusione nel nuovo regime di etravirina, raltegravir o maraviroc, in sostituzione dell'NNRTI fallito, può essere considerato in base al risultato del test genotipico e solo a condizione che non si evidenzino mutazioni per gli NRTI.

La disponibilità di nuove molecole e nuove classi consentirà verosimilmente di estendere il ventaglio di opzioni terapeutiche per il recupero di un primo fallimento da NNRTI: l'utilizzo di regimi a due farmaci, un IP/r in associazione a INI o, nei pazienti con virus R5, in associazione a MVC é per il momento oggetto di studio.

Fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + inibitori della proteasi (IP/r)

Gli inibitori della proteasi potenziati con bassa dose di ritonavir rappresentano la classe di antiretrovirali a più alta barriera genetica; sono quindi necessarie più mutazioni per indurre resistenza. Inoltre gli IP/r attualmente disponibili sono caratterizzati da profili di resistenza specifici e differenziati tra loro. In presenza di fallimento, si potrà optare per regimi includenti 2 analoghi nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa + 1 nuovo IP/r scelti sulla base del risultato del test di resistenza [AI]. Frequentemente, in pazienti trattati con IP/r, pur in presenza di fallimento virologico, non vengono evidenziate mutazioni associate a resistenza a IP al genotipo. Le ragioni non sono completamente note, anche se almeno in parte riconducibili all'elevata barriera genetica degli IP/r. In assenza di mutazioni per IP, non vi è chiarezza di indicazioni su quale debba essere il nuovo regime antiretrovirale; nella pratica clinica è frequente l'orientamento verso IP/r

caratterizzati da una tollerabilità e modalità di somministrazione che favoriscano al massimo l'aderenza al regime [BIII].

Fallimento di regimi includenti solo inibitori nucleosidici/nucleotidico della trascrittasi inversa di HIV.

L'impiego in prima linea di regimi a base di soli analoghi nucleosidici/nucleotidici, inibitori della trascrittasi inversa di HIV, non è attualmente consigliato ed è da riservare solo per quei pazienti che non risultano in grado di tollerare o di assumere regolarmente regimi alternativi. Gli isolati di pazienti che falliscono un trattamento di prima linea includente zidovudina, lamivudina e abacavir presentano frequentemente la mutazione 184V nel gene della trascrittasi inversa. Nei casi in cui sia stata prescritta una terapia non includente analoghi timidinici (ad esempio: didanosina + lamivudina + tenofovir, peraltro associazione fortemente sconsigliata), è frequente l'emergenza della mutazione 65R, che conferisce una importante resistenza crociata, tuttavia in questi casi l'attività degli analoghi timidinici appare conservata e questi possono essere impiegati in seconda linea. Pertanto, la scelta dovrà essere basata su 2 NRTI, se disponibili come indicato dal test di resistenza, + 1 IP/r [AI]. In presenza di più mutazioni per NRTI che compromettono l'efficacia di tutta la classe, è ragionevole oggi instaurare un regime terapeutico fondato sull'associazione 1 IP/r + 1 NNRTI, 1IP/r + 1 Inibitore dell'integrasi (INI), 1 IP/r + inibitore CCR5. In questo scenario e in presenza di tre farmaci attivi nel regime, il mantenimento di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa in virtù della possibile attività antivirale residua appare ingiustificato [BII].

Fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + inibitori dell'integrasi (INI)

Negli ultimi anni, un regime che includa 2NRTI + INI, al momento limitati al solo Raltegravir (RAL), è stato incluso tra quelli di prima scelta per l'inizio della terapia antiretrovirale, in aggiunta ai regimi che includono NNRTI o IP/r. Pur con disponibilità attuale dei risultati di un solo trial clinico in pazienti naive [3], regimi contenenti 2NRTI + INI possono venire usati per l'inizio della terapia in pazienti selezionati ed è verosimile che il loro utilizzo aumenti per il tendenziale allineamento dei costi di tale regime con quelli di oggi più utilizzati e per la prossima disponibilità del regime in singola compressa (STR) che include Elvitegravir (EVG) associato a TDF-FTC-Cobicistat, quest'ultimo usato come booster di EVG.

Analogamente a quanto indicato per i fallimenti a regimi contenenti NNRTI, la resistenza agli INI attualmente disponibili emerge rapidamente nel caso di incompleta soppressione della viremia di HIV e di solito una sola mutazione è in grado di ridurre l'efficacia e causare fallimento virologico del regime [4]. Le mutazioni in causa al primo fallimento con RAL sono le mutazioni Y155H e meno frequentemente Q148H/K/R e Y143R/H/C. Queste mutazioni sono in grado di ridurre in modo significativo anche la sensibilità ad Elvitegravir (EVG), ma non ai prossimi INI che saranno presto disponibili per la pratica clinica, in particolare Dolutegravir (DTG). Mantenere in fallimento virologico un paziente in regime cointenente un INI comporta di regola la comparsa di mutazioni accessorie, in aggiunta a quelle già descritte, con il rischio di rendere inefficaci anche INI che saranno prossimamente disponibili [5].Pertanto, in corso di fallimento virologico, è indicato attuare un cambio di terapia da regimi contenenti INI il più precocemente possibile onde evitare l'accumulo di mutazioni [AI]. E' comunque opportuno, anche in assenza di mutazioni per integrasi al test di resistenza genotipico, situazione che si verifica in circa un terzo dei fallimenti a RAL [6], effettuare un cambio terapia allo scopo di evitare la comparsa di mutazioni per questa classe e risparmiare la classe di INI per possibili opzioni future. Trattandosi di fallimento da farmaci a bassa barriera genetica, sono consigliati per il cambio terapia regimi includenti 2 NRTI scelti sulla base del risultato del test di resistenza + 1 IP/r o 1NNRTI [AIII].

Fallimento di un regime di prima linea includente inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) + inibitori del CCR5.

Un solo farmaco appartenente a questa classe – Maraviroc (MVC) è attualmente disponibile. L'uso di regimi che includono 2NRTI + MVC non è attualmente raccomandato per la prima linea di trattamento in quanto sono disponibili i risultati di un solo trial clinico pubblicato in cui veniva utilizzato un backbone nuceosidico (AZT-3TC) non di prima scelta [7]. L'utilizzo di questa combinazione per inizio terapia è pertanto infrequente e limitato a pazienti estremamente selezionati.

Al fallimento di regimi contenenti MVC, oltre al test di resistenza genotipica per trascrittasi e proteasi va eseguito il test del tropismo virale, che può essere eseguito utilizzando algoritmi interpretativi delle mutazioni della regione V3 del genoma di GP120 dell'*envelope* evidenziate al test genotipco. L'algoritmo piu utilizzato attualmente è il geno2pheno che ha dato buona concordanza con il test fenotipico per il tropismo (Trofile) [8] [AI]. La determinazione del tropismo virale può mettere in evidenza l'evoluzione da CCR5 a CXCR4 in grado di rendere inefficace MVC. Sembra comunque opportuno, anche in presenza di mantenimento di tropismo verso co-recettore CCR5, effettuare un cambio terapia. In questo caso, infatti, potremmo trovarci in presenza di una insufficiente potenza del regime in corso e può essere opportuno risparmiare MVC per possibili opzioni future di terapia.

Sono consigliati per il cambio terapia regimi che includono 2 NRTI + NNRTI oppure 2 NRTI + IP/r [AIII].

Tabella 4 - Regimi sequenziali in rapporto al tipo di prima linea terapeutica fallita

PRIMO REGIME	SECONDO REGIME
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + IP/r
2 NRTI + IP/r	2 NRTI* + IP/r*
2 NRTI + IP	2 NRTI* + IP/r*
3 NRTI	*2 NRTI + 1IP/r 1IP/r + 1 NNRTI 1IP/r + 1 INI 1IP/r + 1 CCR5 inibitore
2 NRTI + INI	2 NRTI* + IP/r
2 NRTI + MVC	2 NRTI* + 1IP/r 2 NRTI * + NNRTI
* = Scelti sulla base del test di resistenza. Altra bibliografia di riferimento, in aggiunta a quanto già indicato: [9-15]	

Gestione dei fallimenti successivi

La disponibilità di nuovi farmaci ha reso possibile l'ottenimento e il mantenimento a lungo termine della soppressione virale completa in un significativo numero di pazienti precedentemente esposti agli inibitori della trascrittasi inversa e della proteasi [AI].
In Europa infatti la percentuale di pazienti in successo virologico con una precedente " triple class failure "(TCF) è salita dal 20% negli anni 2000 al 60% negli anni 2008-2009 [1] e la prevalenza di TCF è stabilmente inferiore al 3% negli anni successivi al 2005 [2,3]. Nonostante questo, alcuni segnali tra cui la frequenza di TCF negli adolescenti [4] i dati sui tassi di fallimento virologico provenienti dalle regioni sub-sahariane [5] la segnalazione di trasmissione di varianti virali resistenti a enfuvirtide [6] e raltegravir [7, 8], unitamente al crescente utilizzo in pratica clinica dei nuovi farmaci e alla scarsa disponibilità di ulteriori opzioni terapeutiche nel prossimo futuro, richiamano l'attenzione sulla necessità di un sequenziamento terapeutico adeguato e di una

valutazione attenta nella composizione del regime terapeutico.

Il regime terapeutico dovrebbe includere 2 o preferibilmente 3 farmaci pienamente attivi [AI]. Gli studi a oggi condotti con i diversi farmaci sono eterogenei per quanto attiene le caratteristiche d'inclusione della popolazione reclutata (inclusa la precedente esposizione farmacologica), gli *end-point* analizzati e la durata del *follow-up*. Pertanto, il confronto tra l'efficacia di farmaci studiati in studi differenti è da considerarsi puramente indicativa. In regimi terapeutici successivi a precedenti fallimenti l'impiego di un inibitore della proteasi ad elevata barriera genetica quale darunavir [9-12] potenziato con bassa dose di ritonavir in associazione con un farmaco di una nuova classe (inibitori della integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5 nei pazienti con tropismo virale specifico, nuovi NNRTI) si è dimostrata una strategia efficace anche a medio-lungo termine [AI]. Più limitate invece le evidenze sull'utilizzo di tipranavir/ritonavir [13] in questo contesto, inibitore della proteasi ad elevata barriera genetica, caratterizzato da un profilo di resistenza specifico, ma penalizzato nella pratica clinica dal numero elevato di compresse, da problemi di tollerabilità e da interazioni farmacologiche negative. Gli studi clinici registrativi con i nuovi farmaci, effettuati su pazienti multifalliti, hanno tutti dimostrato la correlazione tra numero di farmaci attivi e successo virologico e una quota importante delle differenti percentuali di successo virologico tra gli studi più recenti è da correlare alla percentuale di pazienti che hanno utilizzato farmaci attivi associati a quelli delle nuove classi. Anche l'utilizzo di enfuvirtide [14, 15], farmaco oggi poco proponibile nella pratica clinica per le modalità di somministrazione e gli effetti legati alle reazioni locali di ipersensibilità, è risultato correlato ad una percentuale più elevata di successi virologici.

Farmaci di recente introduzione

Etravirina è un inibitore della trascrittasi inversa non-nucleosidico di seconda generazione che ha mostrato attività antivirale *in vitro* ed *in vivo* anche in presenza di alcune mutazioni di resistenza ai farmaci di questa classe. Il farmaco è registrato per l'utilizzo in associazione ad un inibitore della proteasi associato a basse dosi di ritonavir; fondamentale nell'impostazione del regime la corretta interpretazione del test genotipico di resistenza. L'etravirina non va associata con altri farmaci della sua classe e presenta interazioni con alcuni inibitori della proteasi e gli antagonisti del co-recettore CCR5, necessita pertanto di adeguamenti posologici. Interessanti ma controversi i dati di interazione con raltegravir [16, 17], sicuramente rilevante ai fini della composizione del regime di salvataggio la formulazione in compresse da 200 mg di prossima introduzione.

Raltegravir, il primo inibitore dell'integrasi, è caratterizzato da un'ottima tollerabilità, sicurezza ed efficacia; presenta una bassa barriera genetica e al fallimento virologico si osserva la rapida comparsa di mutazioni che ne riducono l'efficacia e sono associate a cross-resistenza con altri inibitori dell'integrasi ancora in fase di studio (elvitegravir) [18, 19]. Molto incoraggianti invece i dati relativi al profilo di resistenza e all'utilizzo di dolutegravir in pazienti in fallimento virologico con varianti virali resistenti a raltegravir [20].

Maraviroc è il primo antagonista del co-recettore CCR5, è attivo quindi sui ceppi R5, è pertanto necessario eseguire il test per il tropismo co-recettoriale del virus [AI] per l'identificazione dei pazienti che ne possono trarre beneficio. Oltre ai test fenotipici, sufficientemente affidabili e clinicamente validati, è possibile effettuare, al momento solo in pochi laboratori, test genotipici per valutare la sensibilità del farmaco. I limitati dati oggi disponibili depongono per una buona corrispondenza tra test fenotipico tradizionale e test genotipico. La posologia del maraviroc può cambiare in rapporto agli antiretrovirali associati a causa di possibili interazioni farmacologiche.

Gli studi di fase III, DUET, BENCHMRK e MOTIVATE [21-23] hanno documentato l'efficacia, la sicurezza di regimi contenenti etravirina, raltegravir e maraviroc in pazienti largamente pretrattati con estesa resistenza agli antiretrovirali.

Gli studi DUET hanno paragonato etravirina nei confronti di placebo, entrambi in associazione a darunavir/ritonavir, NRTI selezionati dall'investigatore in presenza o meno di enfuvirtide. La superiorità virologica del gruppo trattato con etravirina è confermata anche a 96 settimane (HIV-RNA < 50 copie/mL nel 57% dei pazienti trattati con etravirina e nel 36% dei pazienti trattati con placebo). I dati a 96 settimane degli studi DUET confermano inoltre la solidità dell'associazione etravirina/darunavir/r (soppressione virologica mantenuta nel 68.3% dei pazienti con minor esposizione agli antiretrovirali e 52.8% nei pazienti più compromessi) e il profilo di tollerabilità del farmaco.

Gli studi BENCHMRK hanno paragonato efficacia e sicurezza di raltegravir nei confronti di placebo, entrambi in associazione con una terapia antiretrovirale ottimizzata: i dati a 156 settimane ne confermano la superiorità: HIV-RNA < 50 copie/mL nel 57% dei pazienti trattati con etravirina e nel 36% dei pazienti trattati con placebo virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL nel 47% dei pazienti trattati con raltegravir e nel 18% dei pazienti trattati con placebo).

Gli studi MOTIVATE hanno paragonato efficacia e sicurezza di maraviroc nei confronti di placebo, entrambi in associazione ad una terapia antiretrovirale ottimizzata: la superiorità virologica si mantiene anche a 96 settimane (HIV-RNA < 50 copie/mL nel 41% dei pazienti trattati con maraviroc e nel 7 % dei pazienti trattati con placebo).

La disponibilità di farmaci appartenenti a nuove classi consente oggi la prescrizione di regimi terapeutici "di nuova concezione" per i pazienti plurifalliti. I dati prospettici più solidi [AI] si riferiscono all'associazione darunavir/r, etravirina, raltegravir; incoraggianti [BII], seppur utilizzabili in pazienti con una prevalenza di virus R5, i dati relativi all'utilizzo di un regime " IP e NRTI *sparing*" caratterizzato dall'associazione maraviroc, raltegravir, etravirina [24-27].

Tabella 5 - Gestione dei fallimenti virologici successivi al primo e impiego delle nuove classi di farmaci

SITUAZIONE	SCELTA
Disponibilità di almeno 2 farmaci attivi *	Cambiare il regime il più rapidamente possibile. Se possibile includere nel regime farmaci ad alta barriera genetica (nuovi inibitori della proteasi) da associare ad altre molecole di classi differenti in base al risultato del test di resistenza.
Disponibilità di un solo farmaco attivo *	E la situazione più delicata, la decisione di modificare la terapia antiretrovirale 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. Può essere ragionevole un regime di mantenimento in attesa di un altro farmaco attivo.
Assenza di farmaci attivi	Impostare un regime di mantenimento.
* tra tutti i farmaci disponibili, in commercio o in protocolli di accesso precoce.	

STRATEGIE ALTERNATIVE

L'interruzione terapeutica nella gestione del fallimento virologico in pazienti con estesa resistenza ai farmaci antiretrovirali

L'interruzione terapeutica completa

Sono stati effettuati studi in pazienti con virus multiresistenti con lo scopo di far riemergere una predominanza di ceppi virali sensibili alla terapia successiva. Questi studi hanno concordemente

evidenziato un rischio significativamente aumentato di progressione clinica in assenza di chiari benefici sotto il profilo dell'efficacia virologica [1-3].

Tale approccio strategico è oggi fortemente sconsigliato.

L'interruzione terapeutica parziale: i regimi di mantenimento

Nonostante la disponibilità di nuovi farmaci e di nuove classi antiretrovirali vi è ancora oggi un numero, fortunatamente limitato, di pazienti in fallimento virologico per i quali non riusciamo a costruire un regime antiretrovirale in grado di controllare completamente la replicazione virale. Le ragioni alla base di questa impossibilità sono variabili: l'assenza di almeno due farmaci attivi, evenienza particolarmente frequente nei pazienti portatori di virus *dual/mixed* o X4, la presenza di intolleranza ai farmaci o di tossicità tali da precludere un utilizzo stabile di nuove opzioni terapeutiche e da ultimo, la scarsa capacità di alcuni pazienti ad aderire a regimi complessi.

Anche in queste condizioni è fondamentale tener presente che il goal della terapia antiretrovirale è quello di mantenere la replicazione virale ai minimi livelli possibili col fine di evitare il deterioramento immunologico e di ritardare la progressione clinica [4-8] [AI]. *Di conseguenza, vi è una forte raccomandazione ad impostare e mantenere una terapia antiretrovirale pur parzialmente efficace e a scoraggiare l'interruzione terapeutica completa* [AI].

Anche nell'impostare un regime di mantenimento è fondamentale cercare di capire le ragioni dell'attuale fallimento virologico in modo tale da prendere, per quanto possibile, misure atte ad impedirne il reiterarsi nel regime successivo [BIII], rivedere ed interpretare con l'ausilio di un esperto i risultati di tutti i precedenti test di resistenza disponibili in modo da evidenziare correttamente possibili attività antivirali residue di singoli farmaci [AII], includere nella valutazione la ripetizione del tropismo virale [AI], evidenziare possibili interazioni farmacologiche e considerare l'ipotesi di un TDM per un attento monitoraggio iniziale [BII].

Studi preliminari, su piccole casistiche, si sono focalizzati sull'impatto delle singole classi di farmaci nella composizione ottimale di un regime di mantenimento. Numerosi dati depongono per un ruolo centrale degli inibitori delle proteasi per gli effetti di questa classe sia sull'inibizione dell'apoptosi che sulla riduzione della fitness virale; il mantenimento degli inibitori delle proteasi in pazienti che hanno già fallito darunavir/ritonavir e tipranavir/ritonavir appare pertanto ragionevole nel contesto attuale [BII].

Per le conoscenze attuali, è invece caldamente consigliata l'interruzione di NNRTI e/o di INI eventualmente presenti nel regime in fallimento poiché la riduzione della *fitness* virale associata all'utilizzo di questi farmaci è modesta e perché il loro mantenimento nel regime può precludere in futuro l'utilizzo di nuovi NNRTI (attualmente etravirina).

Più incerti sono i dati rispetto all'utilizzo di inibitori dell'entry virale nei regimi di mantenimento.In uno studio retrospettivo di piccole dimensioni il riutilizzo di enfuvirtide in pazienti che avevano precedentemente fallito il farmaco è risultato associato ad un aumento della sopravvivenza [9] mentre i dati sull'utilizzo degli inibitori del CCR5 in pazienti con virus non-R5 col fine di preservare un equilibrio immunitario sono risultati controversi [10]. Per queste ragioni, il riciclo di farmaci dell'entry virale può essere preso in considerazione nel singolo paziente [BII], in relazione al contesto clinico, al numero di farmaci attivi e, per quanto attiene a maraviroc, avvalendosi del significativo apporto dato, per la gestione del farmaco, dall'introduzione del test genotipico per la determinazione del tropismo virale [11, 12].
Studi prospettici di piccole dimensioni [13-18, 20], si sono aggiunti ai dati già esistenti sull'utilizzo degli inbitori della trascrittasi inversa e in particolare della lamivudina o emtricitabina nei regimi di

mantenimento Il razionale risiede oltre che nella tollerabilità e nella facilità di assunzione, nella caratteristica unica, di questi due farmaci, di selezionare la mutazione MI84V, mutazione chiaramente associata a una riduzione di *fitness* virale, e di non esporre il paziente al rischio di accumulare ulteriori mutazioni. Per le conoscenze attuali il mantenimento di lamivudina o emtricitabina in presenza della mutazione M184V , appare pertanto consigliato [AI] solo in pazienti con opzioni terapeutiche insufficienti (< 3 farmaci attivi).

L'interruzione terapeutica nella gestione del paziente con viremia soppressa

- *Infezione acuta/precoce* - L'interruzione terapeutica nei pazienti trattati per infezione acuta/precoce ha lo scopo di ridurre o evitare tossicità farmacologica a lungo termine. Al momento i dati in letteratura si riferiscono al breve *follow-up* di pazienti con infezione acuta/precoce che hanno sospeso la terapia antiretrovirale [19] *Essa può essere presa in considerazione* [BII].

- *Infezione cronica "stabilizzata"* - Sostanzialmente accantonata ogni ipotesi di interruzione strutturata, negli ultimi anni sono stati prodotti numerosi dati sull'ipotesi di ridurre la durata complessiva della terapia, guidando la ripresa terapeutica e le interruzioni sulla base della conta dei CD4+, allo scopo di diminuirne la tossicità a breve e lungo termine e, conseguentemente, i costi. Fondamentali i dati prodotti dagli studi SMART [21,23] che hanno portato a sconsigliare anche l'interruzione terapeutica CD4+ guidata: è emerso infatti un rilevante problema di sicurezza relativo poiché le interruzioni terapeutiche sono risultate associate ad un aumentato rischio di eventi clinici gravi, HIV-correlati e, inaspettatamente, non HIV correlati, tra cui eventi cardiovascolari, renali ed epatici. Vi è inoltre un potenziale rischio di emergenza di mutazioni del genoma di HIV associate a farmaco resistenza. Questo ultimo effetto indesiderato si è rivelato più frequente in schemi di terapia intermittente, rispetto a protocolli nei quali i farmaci vengono sospesi per un tempo indefinito (ad esempio fino al raggiungimento di valori soglia prestabiliti dei CD4+). Anche la possibilità di ridurre alcuni effetti di tossicità nel lungo termine (quali la lipodistrofia) con le interruzioni CD4-guidate è tutt'ora sub-indice: dati recenti sembrerebbero negativi circa tali possibilità [24]. In considerazione della disponibilità di dati in controtendenza derivati da studi clinici e di approfondimento patogenetico, l'ipotesi di un'interruzione terapeutica completa potrebbe essere presa in considerazione esclusivamente in soggetti con CD4+ molto elevati (al di sopra di 700 cellule/μL), HIV-RNA plasmatico persistentemente al di sotto delle 50 copie/mL e con un nadir di CD4+ pre-terapia attorno alle 400-500 cellule/μL, in presenza di problemi rilevanti di tossicità ai farmaci antiretrovirali o di indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale. Nei pazienti in interruzione terapeutica, lo stretto monitoraggio del paziente da un punto di vista clinico e di laboratorio è fortemente raccomandato [AII].

Tabella 6 - Raccomandazioni sulla interruzione terapeutica completa

INIZIO DELLA TERAPIA	RACCOMANDAZIONE
Infezione acuta.	Considerare [BII] preferibilmente nell'ambito di protocolli di studio.
Infezione cronica stabilizzata, HIV-RNA < 50 copie/mL e CD4+ nadir > 400 cellule/μL e CD4+ ultimi > 600 cellule/μL, nessun evento B o C.	Generalmente sconsigliata. Potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con problemi rilevanti di tossicità agli antiretrovirali indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale [CI].
Tutti gli altri casi.	Sconsigliata.

ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA

ADERENZA

L'aderenza alla terapia è la capacità di assumere i farmaci prescritti esattamente secondo le prescrizioni. Nella realtà clinica l'aderenza sub-ottimale alla terapia può rappresentare un problema rilevante e innumerevoli studi osservazionali hanno documentato l'associazione tra non-aderenza e fallimento virologico, mancato recupero immunologico, interruzione del regime terapeutico, progressione clinica e morte, oltre a costi sanitari più elevati [1-8]. Considerando le potenziali conseguenze, l'aderenza alla terapia antiretrovirale assume una rilevanza ancora maggiore in alcuni contesti specifici, quali i primi mesi di terapia, la presenza di marcato *immunodeficit*, l'infezione sostenuta da virus con mutazioni genotipiche conferenti resistenza a una o più classi di farmaci, la gravidanza, le popolazioni più vulnerabili come i migranti, i detenuti, i tossicodipendenti attivi e le persone senza fissa dimora [9-14].

L'ottimale aderenza ai farmaci antiretrovirali deve essere sempre perseguita per ottenere e mantenere il successo sia viro-immunologico che clinico del trattamento [AII].

Strategie terapeutiche caratterizzate da un minor numero di farmaci antiretrovirali, quali le *Less Drug Regimen* (LDR) o la monoterapia con IP/r, sono particolarmente vulnerabili per i potenziali livelli di aderenza subottimali [15].

La valutazione e il sostegno dell'aderenza alla terapia antiretrovirale costituiscono elementi fondamentali nella gestione dei pazienti da candidare a strategie terapeutiche di LDR [AII].

Studi osservazionali e randomizzati hanno indagato l'impatto della terapia antiretrovirale sulla trasmissione omo- e eterosessuale dell'infezione da HIV da persona infetta a persona sieronegativa. I risultati hanno dimostrato una significativa riduzione del tasso di trasmissione dell'HIV, specialmente nel contesto di un elevato livello di aderenza ai farmaci. [16-17]

L'aderenza alla terapia antiretrovirale è elemento essenziale al fine di ridurre la trasmissione sessuale dell'infezione da HIV, in particolare nel contesto della coppia discordante per l'infezione da HIV [AII].

La non-aderenza è un fenomeno complesso in cui possono convergere differenti atteggiamenti quali l'omissione di pillole o di dosi, le "vacanze" terapeutiche, le interruzioni nell'approvvigionamento dei farmaci, o la deviazione nell'assunzione dei farmaci dalla schedula oraria [18-20]. Studi longitudinali hanno mostrato che l'aderenza ai farmaci è una condizione variabile [21-22]. Le barriere che ostacolano una corretta aderenza alla terapia antiretrovirale sono specifiche per il singolo paziente e possono riguardare la terapia antiretrovirale, il paziente, la relazione medico-paziente e la struttura sanitaria [23-28]. Non esistendo un *gold-standard* per la misurazione della aderenza, diversi studi hanno documentato la validità di differenti metodi impiegati singolarmente o in modo combinato. Tra questi, la misura auto-riportata dal paziente, l'approvvigionamento dei farmaci, il monitoraggio elettronico, e le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali [5, 29-32].

Nel contesto clinico, l'aderenza auto-riportata dal paziente, se indagata con atteggiamento non giudicante, di routine e in modo strutturato, è il metodo più adatto per la rilevazione della aderenza ed il monitoraggio longitudinale del fenomeno consentendo la contestuale identificazione delle barriere specifiche [AII]. *Altri metodi oggettivi, quali la regolarità di approvvigionamento dei farmaci antiretrovirali, la conta delle pillole, e il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali possono essere utilizzati come informazioni aggiuntive relative all'aderenza del paziente* [BII].

Il ruolo del paziente stesso è fondamentale per la corretta aderenza: un'adeguata preparazione all'inizio della terapia, sufficienti informazioni circa l'importanza dell'aderenza e l'accettazione del regime prescritto sono cruciali. Infatti, una buona relazione medico-paziente è premessa, nonché base, per una corretta aderenza alla terapia antiretrovirale e deve tenere conto, in condizioni di equivalente potenza antiretrovirale, delle preferenze del paziente in merito alla convenienza posologica e alla tollerabilità del trattamento da assumere [32].

Lo staff infermieristico e altre figure professionali non mediche, quali lo psicologo e l'assistente sociale, ricoprono un ruolo rilevante nella misurazione dell'aderenza alla terapia, nell'identificazione delle barriere e nella definizione di strategie di *problem-solving* [33].

E' dimostrato che le informazioni provenienti da persone "pari" risultano particolarmente credibili, affidabili e influenti [34]. Inoltre, i/le pazienti colpiti dalla stessa malattia forniscono un "*role-model*" per le persone con infezione da HIV e ne traggono beneficio personale. I benefici si trasmettono anche agli operatori sanitari: il supporto dei/delle "pari' può consentire allo staff medico-infermieristico di risparmiare risorse e di avere tempo a disposizione per altri pazienti.

La qualità del rapporto medico-paziente, il ruolo dello staff infermieristico, l'approccio multidisciplinare, insieme al contributo di persone "pari", sono essenziali per la rilevazione dell'aderenza ed il sostegno per la corretta assunzione dei farmaci antiretrovirali [BII].

La comunicazione fra paziente e medico è il cuore stesso della medicina. Senza una buona relazione la diagnosi e la terapia presentano notevoli barriere. La comunicazione medico-paziente può influenzare positivamente l'aderenza alle terapie e l'efficacia dei trattamenti antiretrovirali nonchè il benessere fisico e psicologico delle persone con malattie croniche [35-36], inclusa l'infezione da HIV [37-38]. E' pertanto un ambito privilegiato cui prestare la massima attenzione. E' auspicabile l'incremento di percorsi formativi per operatori sanitari su questo tema. Gli obiettivi o le funzioni della comunicazione medico-paziente sono identificabili in 6 tappe sintetizzate in Tabella 1, che possono essere considerate i momenti imprescindibili della comunicazione stessa (modello di Bird e Cohen-Cole's [38]).

Tabella 1 – Obiettivi o funzioni della comunicazione: 6 tappe

TAPPE	**MOMENTI COMUNICATIVI**	**ALCUNI ESEMPI DI APPLICATI ALL'INFEZIONE DA HIV**
La costruzione e lo sviluppo della relazione	- Accoglienza - Ascolto - Anamnesi socio-ambientale	
Lo scambio di informazioni (raccolta delle informazioni del paziente e somministrazione di informazioni da parte del medico)	- Anamnesi - Raccolta sintomi o effetti collaterali presentati - Informazioni sul tipo di terapia prescritta - Informazioni sulla storia naturale della malattia - Informazioni sui rischi connessi alla terapia - Importanza della prevenzione	- Presenza di disturbi specifici - Inizio terapia antiretrovirale - Fallimento terapeutico - Necessità di switch terapeutico
Decisione (nello spirito dell'autonomia del paziente) e feed-back sulla decisione	- Illustrazione delle opzioni diagnostiche o terapeutiche	- Proposta di Less Drug Regimen o semplificazione
Supporto e promozione dei	- Counseling sugli stili di vita	- Discussione dei fattori di

comportamenti salutari (potenziando il self-management)	salutari e sulla prevenzione per i fattori di rischio cardiovascolari, ossei o renali e per le patologie neoplastiche	rischio - Manifestazione di co-morbidità - Counseling sulla riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV
Risposta alle emozioni del paziente	- Ascolto attivo, riassunto, proposta di supporto specifico	
Riduzione delle incertezze	- Richiesta di feed-back al paziente	

La comunicazione medico-paziente è cruciale nella gestione clinica della persona con infezione da HIV. Anche in considerazione dell'impatto favorevole che una buona comunicazione può avere sui risultati clinici del paziente (inclusa l'aderenza alle terapie), sul suo benessere psico-fisico e sulla soddisfazione, è di particolare importanza prestare ampia attenzione alle fasi comunicative in ogni visita clinica e alla formazione continuativa del medico in tale ambito [AII].

La crescente complessità dei regimi antiretrovirali correla con livelli di aderenza inferiori [36-37] e con rischi più elevati di mancato raggiungimento della soppressione virologica e di *rebound* virologico [37]. Diversi studi [38-41] hanno mostrato un beneficio nell'impiego di regimi basati su co-formulazioni di farmaci oppure sulla mono-somministrazione quotidiana.

La semplicità posologica del regime antiretrovirale, utilizzando coformulazioni di farmaci appartenenti alla stessa o a diverse classi di antiretrovirali, è utile per favorire l'aderenza alla terapia antiretrovirale [AI].

I risultati di diversi studi hanno mostrato una forte associazione tra sintomatologia depressiva [42], stress post-traumatico [43], sintomi e/o effetti collaterali e una corretta assunzione della terapia antiretrovirale [44-46].

Nel contesto della visita clinica, è importante verificare la presenza di disturbi psicologici o sintomatologia depressiva al fine di consigliare trattamento specifico [BII]. *E' fondamentale, inoltre, verificare la presenza di sintomi soggettivi e, se potenzialmente associati alla terapia, considerare la modifica del regime terapeutico* [AII].

La complessa interazione tra non-aderenza, barriera genetica degli antiretrovirali e la *fitness* virale determina il rischio di sviluppo di mutazioni conferenti resistenza ai farmaci antiretrovirali ed è specifica per le diverse classi ed i specifici farmaci [18, 47-50].

In presenza di rilevanti fattori di rischio per interruzioni di terapia non concordate, in particolare se prolungate, si consiglia di evitare regimi basati su farmaci antiretrovirali con bassa barriera genetica e disuguali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche [BII].

Metanalisi di studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di interventi specifici nell'incrementare l'aderenza del paziente alla terapia antiretrovirale, in particolare se "multi-dimensionali", impiegati nel contesto del paziente non-aderente, e ripetuti nel tempo [51-60]. In Tabella 2 sono sintetizzati le possibili strategie per il supporto della corretta assunzione dei farmaci antiretrovirali.

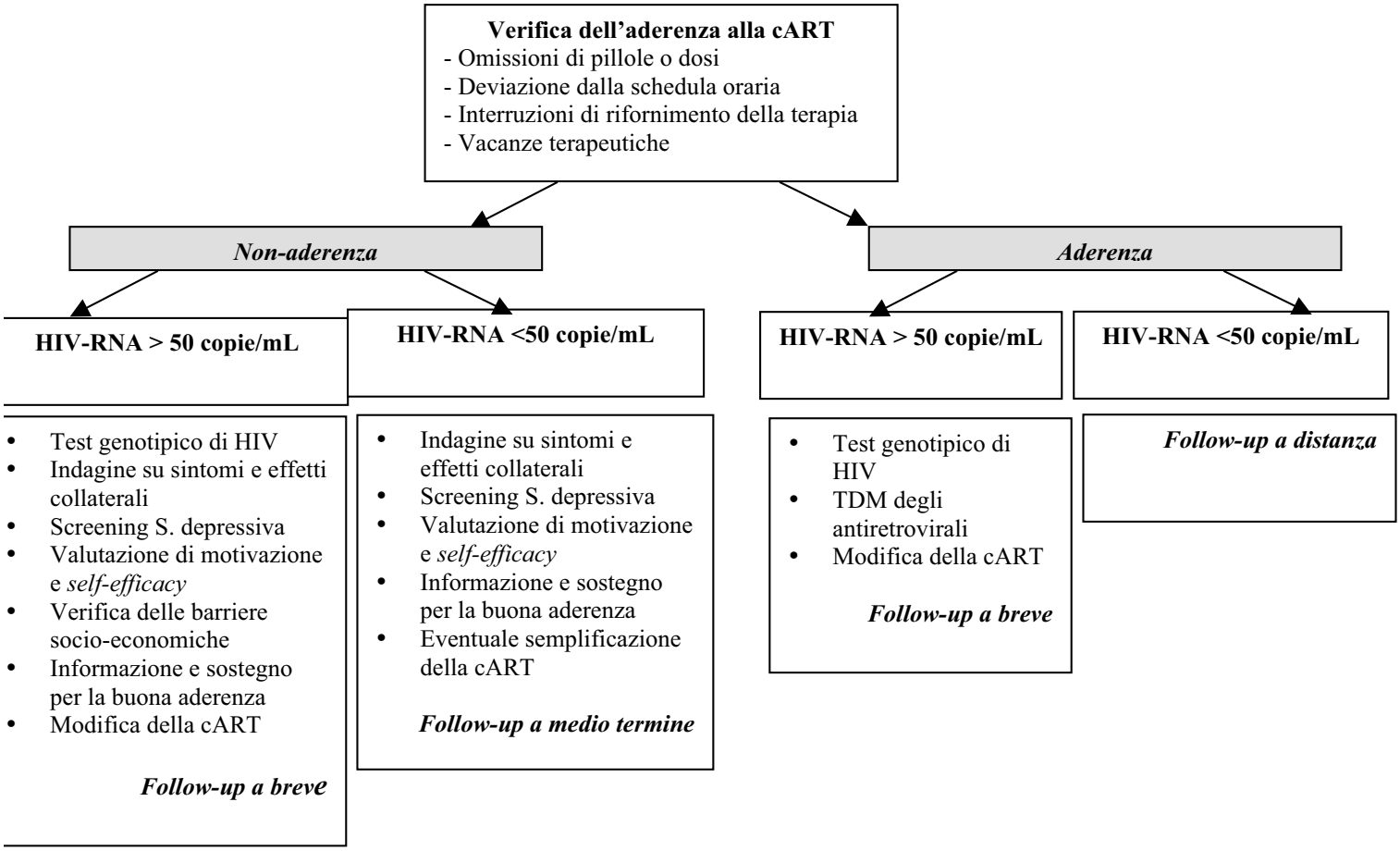
Nel contesto clinico, la rilevazione dei comportamenti di non-aderenza impone strategie di intervento [AI]. *L'identificazione dell'intervento più appropriato si fonda sull'esperienza dello staff medico-infermieristico e si basa su un approccio "individualizzato" e multidisciplinare*

combinando strategie relative alla terapia antiretrovirale con approcci educazionali, comportamentali e di supporto del paziente [BI].

Tabella 2 - Strategie per il supporto dell'aderenza alla terapia antiretrovirale. (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf)

STRATEGIA	ESEMPI
- Utilizzare un approccio basato sul team multidisciplinare - Offrire un team sanitario accessibile e di fiducia	Infermieri, assistenti sociali, psicologi, farmacisti
Stabilire un rapporto di fiducia con il paziente	
Preparare il paziente alla ART	
Identificare potenziali barriere per una corretta aderenza prima dell'inizio della ART	- Aspetti psicosociali - Abuso attivo di sostanze o presenza di fattori di rischio per la ricaduta - Basso livello di istruzione - Schedula quotidiana intensa e/o frequenti viaggi - Mancata dichiarazione della condizione di HIV-positività - Scetticismo rispetto alla ART - Mancato accesso all'assistenza sanitaria
Fornire al paziente indicazioni	- Inviare presso un servizio di igiene mentale e/o per il trattamento di dipendenza da sostanze - Indicazioni per l'approvvigionamento di farmaci - Porta-pillole
Coinvolgere il paziente nella selezione del regime antiretrovirale	Per ogni possibilità, illustrare i potenziali effetti collaterali, la frequenza delle somministrazioni, il carico di pillole, i requisiti di conservazione dei farmaci, le indicazioni dietetiche, le conseguenze della non-aderenza
Misurare l'aderenza in occasione di tutte le visite cliniche	- Una semplice checklist da compilare nella sala d'attesa - Coinvolgere altre figure professionali della equipe sanitaria - Porre domane "aperte" (es. Per favore, mi sa raccontare come ha assunto la terapia negli ultimi tre giorni?)
Identificare la tipologia di non-aderenza	- Mancato approvvigionamento dei farmaci - Mancata assunzione della pillola al corretto orario - Non-aderenza alle indicazioni dietetiche
Identificare i motivi per la non-aderenza	- Effetti collaterali da farmaci - Complessità del regime – carico di pillole, numero di somministrazioni, ecc. - Difficoltà a deglutire pillole di grandi dimensioni - Dimenticanza - Mancata comprensione della prescrizione - Insufficiente conoscenza circa le resistenze ai farmaci e la relazione tra queste e l'aderenza - Fatica da trattamento - Altre potenziali barriere già citate sopra
Verificare e semplificare il regime, se possibile	

Algoritimo gestionale per l'aderenza alla terapia antiretrovirale



QUALITÀ DELLA VITA

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) possibile, rientra tra gli obiettivi primari della terapia antiretrovirale [1]. La HRQoL è una misura multidimensionale che fa riferimento a tutti gli aspetti della funzionalità fisica, psicologica e sociale della persona e alla sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente. Questa definizione rispecchia la 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"* [2, 3].

I PROs (patient-reported outcomes) sono misure della percezione del paziente della propria condizione di salute e possono essere utilizzate per valutare lo stato di salute generale, la presenza di specifici sintomi come il dolore o la depressione, la soddisfazione con la qualità della cura, e concetti molto complessi come la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) [4, 5]. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che le misure della HRQoL forniscono informazioni aggiuntive a quelle ottenute con le misure oggettive cliniche nella valutazione complessiva di un trattamento [6-10]. Studi clinici randomizzati che includevano la HRQoL come *end-point* secondario hanno talvolta portato a conclusioni diverse rispetto ai risultati basati sulle valutazioni cliniche [11-13]. Al fine di ottenere la migliore HRQoL possibile, ulteriori sforzi dovrebbero essere indirizzati verso l'implementazione delle misure paziente-centrate nella pratica clinica, in considerazione del fatto che i pazienti sono gli unici che possono fornire la prospettiva reale sull'efficacia globale delle terapie. In questo ambito si collocano anche le strategie per la semplificazione del trattamento quali l'uso delle coformulazioni in dosi fisse o delle mono-somministrazioni giornaliere [14-18].

Il miglioramento della HRQoL è un obiettivo primario della terapia antiretrovirale. E' necessario pertanto che la presa in carico del paziente comprenda anche l'uso delle misure centrate sul paziente. Nei centri clinici si raccomanda il monitoraggio costante, con la stessa cadenza delle visite cliniche standard, delle valutazioni paziente-centrate [AII].

Da quando sono disponibili potenti combinazioni di farmaci antiretrovirali e con il significativo incremento della sopravvivenza, ulteriori importanti aspetti della HRQoL sono emersi quali l'impatto psicologico e fisico dei sintomi, la gestione degli effetti collaterali, e la soddisfazione della vita sessuale (così come il contenimento di nuovi sintomi o sindromi correlati alle terapie). Fra le barriere a una buona HRQoL, le problematiche psico-sociali dovute alla sindrome lipodistrofica assumono una rilevanza particolare [19-22]. Le evidenze di letteratura suggeriscono che i sintomi collegati al trattamento o all'infezione da HIV sono fra i determinanti maggiormente correlati alla HRQoL [23-28]. Tra questi di particolare rilevanza è la presenza di disturbi psichiatrici quali la depressione la cui incidenza rimane alta e l'impatto sulla HRQoL è significativo [29].
Per quanto riguarda la terapia antiretrovirale, nonostante migliori la qualità della vita tra i pazienti sintomatici, nei pazienti asintomatici l'inizio della terapia può anche essere associata alla riduzione della qualità della vita stessa [8].

Gli attuali questionari per la valutazione della HRQoL, validati nella lingua italiana, pur possedendo le adeguate caratteristiche psicometriche, sono stati costruiti per il loro utilizzo negli studi clinici randomizzati per cui non sono del tutto appropriati per essere usati nella pratica clinica. Inoltre, per il medico, possono risultare di difficile interpretazione clinica in quanto per la maggior parte dei questionari non si hanno a disposizione i valori normativi di riferimento [30-31].

Per l'uso dei questionari per la misurazione della HRQoL è consigliabile un'opportuna formazione specifica al fine di ottenere la più corretta interpretazione possibile [BII].

Tra tutte le misure paziente-centrate quella più adatta per la pratica clinica è la scala di sintomi auto-riportata da parte del paziente e specifica per la popolazione con infezione da HIV. La scala dei sintomi è uno strumento breve e agile nella compilazione e facilmente comprensibile dai medici. Il monitoraggio dei sintomi permetterebbe di migliorare la comunicazione medico-paziente, aumentare l'aderenza alla terapia attraverso aggiustamenti mirati della terapia, e aumentare l'efficacia terapeutica a lungo termine [32-35].

Nella pratica clinica, uno degli strumenti per la misurazione dello stato di salute agevole e facilmente interpretabile è la scala di sintomi costruita specificamente per le persone con infezione da HIV che assumono terapia antiretrovirale [BII]. *Inoltre particolarmente utili possono essere gli strumenti già validati per lo screening dei sintomi depressivi (es. CES-D e CES-D10).*

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

FARMACOLOGIA CLINICA

Definizione di TDM

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (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].

Classi di farmaci ed applicabilità

- Il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli N(t)RTI non è considerato allo stato attuale di utilità clinica in quanto esse non risultano correlabili alle concentrazioni intracellulari di farmaco attivo [2] [BII]. Vi sono alcune evidenze di una possibile associazione tra livelli plasmatici di TDF e presenza di alterazione della funzionalità renale [3, 4] ma allo stato attuale non si configura una ricaduta nella pratica clinica.

- Le concentrazioni plasmatiche di NNRTI e IP sono invece risultate correlate ai livelli intracellulari e pertanto la loro misurazione può rappresentare un elemento di utilità clinica [4, 5] [BII].

- La concentrazione di valle o C_{trough} degli NNRTI (NVP, ETV ed EFV) e degli IP viene considerato il parametro maggiormente utilizzabile nella pratica, ad eccezione di EFV per cui si è validata la misurazione della concentrazione rilevata circa a metà dell'intervallo di dosaggio (prelievo mattutino rispetto alla somministrazione serale) [5, 6, 7].

- In Tabella I sono riportati i valori della Minima Concentrazione Efficace (MEC) di ciascun farmaco di queste classi al fine di assicurare un'elevata probabilità di successo virologico nei confronti di HIV *wild type*. Nella stessa tabella sono riportati i valori di C_{trough} associati ad un aumentato rischio di tossicità, che riguardano unicamente IDV (nefrolitiasi) [8, 9], EFV (intolleranza neuropsichica persistente) [10] ed ATV (iperbilirubinemia) [11]. Negli altri casi, (per esempio NVP o TPV/r e tossicità epatica) non è emerso in modo univoco una chiara correlazione tra esposizione plasmatica dei farmaci ed intolleranza o tossicità degli stessi [5].

- Per MVC, la cui concentrazione plasmatica riflette il sito di attività del farmaco, è stato definito un valore di MEC quale parametro di efficacia, derivato dagli studi nei soggetti multiexperienced [12].

- Per quanto attiene a DRV, ETV e RAL, pur in presenza di elementi che suggeriscono una relazione concentrazione/efficacia (7, 13, 14), non sono disponibili ad oggi valori di MEC. In Tabella 1 vengono comunque riportati i dati mediani attesi sulla base della letteratura in modo da fornire un elemento di confrontabilità nella valutazione dei dosaggi plasmatici.

- Parimenti ENF, non viene suggerito come candidato per il TDM, pur avendo mostrato evidenza di un rapporto concentrazione/efficacia [15], per l'uso limitato e l'impossibilità di aggiustamenti posologici.

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 [5] [CIII].

- Il TDM può invece essere utile nella gestione di alcuni scenari clinico-terapeutici, laddove si raccomanda il ricorso a laboratori soggetti a procedure di controllo di qualità ed al consiglio di esperti nell'interpretazione del risultato [CIII]. Tali scenari comprendono (Tabella 2):

  - Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale tali da alterare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione degli antiretrovirali. Per esempio, i suggerimenti posologici nei pazienti con epatopatia si limitano per lo più alle forme di comorbidità di media entità e non riguardano tutti i farmaci disponibili [16], pertanto il TDM può essere uno strumento utile [CIII].

  - Gravidanza: l'uso del TDM può rivelarsi particolarmente utile nel terzo trimestre, periodo in cui si può assistere alla riduzione dei livelli ematici specie di alcuni IP attualmente usati in questo contesto (ATV/r, LPV/r) DRV/r) [17,18]. Anche per DRV/r, pur in presenza di dati ancora frammentari, sembra rivelarsi una potenziale utilità del TDM (19-22). Mancano o sono comunque molto limitati (19) i dati farmacocinetici sui composti più recenti non ancora consigliati in gravidanza (ETV, MVC, RAL) [CIII].

  - Dosaggi o schemi posologici non convenzionali per i quali non sono ancora disponibili sufficienti dati da trials clinici (ad esempio atazanavir *unboosted, dual therapy*) [CIII].

  - Paziente con fallimenti pregressi multipli e virus multiresistente: pur se le MEC degli IP in questa tipologia di pazienti non sono state definite, il quoziente inibitorio, inteso come rapporto tra concentrazione plasmatica dell'IP e sensibilità virale (fenotipica o genotipica), è apparso un costante predittore di efficacia negli studi salvataggio con i diversi IP [13, 23, 24]. L'utilizzo clinico resta comunque limitato per la mancanza di standardizzazione metodologica e di studi controllati [CII].

  - Paziente con tossicità concentrazione-correlata: esistono dati per la nefrolitiasi da IDV/r [9] [BII], l'intolleranza neuropsichica persistente da EFV [6] [CII], e l'iperbilirubinemia da ATV [5,11] [CIII]. Di rilevanza clinica ci pare la possibilità di riduzione della dose di EFV guidata dal TDM in pazienti con intolleranza neuropsichica persistente [10].

  - Aderenza terapeutica: il TDM non è considerato in generale un metodo primario per la valutazione dell'aderenza terapeutica dei pazienti [5] [CII]. Nei singoli casi, comunque, il TDM può supportare gli altri elementi clinici nel rivelare casi di non-aderenza completa o selettiva [5, 26] [CIII].

  - Gestione delle interazioni farmacologiche o farmaco-cibo: vedi sezione successiva.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- La gestione delle interazioni farmacologiche rappresenta uno degli scenari clinici più indicati all'utilizzo del TDM (vedi Tabelle 2 e 3) [BIII].

- Diversi tipi o classi di farmaci antiretrovirali (NNRTI, PI, 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 [5, 12, 16].

- Gli N(t)RTI, ENF e RAL hanno profili metabolici differenziati e pertanto presentano un potenziale di interazione limitato o scarso [5, 16].

- A disposizione del clinico esistono diverse risorse bibliografiche regolarmente 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 [16, 27-29].

- 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):

    - L'entità di una interazione nota può essere imprevedibile nel singolo caso osservato, per cui il TDM è utile a verificare se e quanto si discosti dall'atteso [CIII].

    - La risultante di più interazioni farmacologiche contemporanee (più di due farmaci concomitanti interagenti tra di loro) è spesso di difficile prevedibilità e consiglia l'uso del TDM [CIII].

    - L'entità dell'interazione, quantificabile con il TDM, può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso: per esempio la barriera genetica del/dei farmaci interessati, lo status virologico del paziente, la presenza di mutazioni di resistenza per il/i farmaci in oggetto, la durata della co-somministrazione. La valutazione congiunta del TDM e di queste variabili, meglio se con il parere di un esperto, può permettere la gestione razionale di molte interazioni considerate a rischio di fallimento terapeutico e/o tossicità [CIII].

    - Una interazione farmacologica può essere imprevedibile e pertanto, seppur non segnalata in precedenza, deve essere sospettata in caso di eventi clinici e terapeutici inattesi in termini di tossicità ed efficacia [CIII].

Alcuni esempi di interazioni farmacologiche

In questa sezione vengono riassunte solo alcune tipologie selezionate di interazioni farmacologiche tra antiretrovirali ed altri farmaci, in quanto citate in altri sezioni di questo documento come scenari di crescente interesse clinico. In ogni caso si rimanda ai siti sopra segnalati (*in primis* **www-hiv-druginteractions.org**) per una esaustiva trattazione di tutte le informazioni inerenti alla gestione delle interazioni farmacologiche e per i riferimenti bibliografici di questa stessa sezione.

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e psicofarmaci

Le benzodiazepine come alprazolam, midazolam, triazolam e flunitrazepam, vengono metabolizzate dal citocromo CYP 3A4 e sono stati segnalati casi di sedazione severa e depressione respiratoria in pazienti che assumevano IP. In alternativa con i boosted IP si consiglia lorazepam, oxazepam e diazepam, Gli induttori del CYP 3A4, quali NNRTI, possono ridurre i livelli ematici di alcune benzodiazepine, provocando sintomi astinenziali.
Tra gli antidepressivi esiste un potenziale di interazione in quanto per la maggior parte sono metabolizzati dal citocromo P450, ma i dati farmacologici sono assai limitati ed al momento non esistono indicazioni chiare, pertanto si raccomanda il monitoraggio clinico dell'efficaci e tossicità di questi composti quando utilizzati con antiretrovirali che agiscono su questo sistema enzimatico.
Tra gli antipsicotici, pimozide e clozapina sono substrati del CYP 3A4 e controindicati con antiretrovirali che agiscono su tale sistema enzimatico. Segnalata tossicità di quetiapina con ATV/r.

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso o di disuassuefazione

Gli IP con boosting di RTV, tramite l'attività inibitoria su CYP2D6, sono in grado di aumentare di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di ecstasy, anfetamine e metanfetamine, con rischio di overdose, così come l'attività e la tossicità da cocaina.
Per quanto attiene alla buprenorfina, diversi studi recenti hanno mostrato che i composti che diminuiscono le concentrazioni di buprenorfina, come EFV e NVP, e quelli che le aumentano, come RTV, non sembrano influenzare il suo profilo farmacodinamico, evitando quindi, rispettivamente, il rischio di sindrome astinenziale e quello di overdose. Un'eccezione è rappresentata dall'incremento della concentrazione di buprenorfina e dei suoi metaboliti in seguito a co-somministrazione di ATV o ATV/r, per cui potrebbe risultare necessario diminuire la posologia della buprenorfina. Si prega di riferirsi alla parte specifica delle Linee guida (Paziente tossicodipendente e/o alcol-dipendente) per una estesa trattazione della materia.

Interazioni fra antiretrovirali e contraccettivi orali

L'uso di boosted IP e NVP si associa generalmente ad un decremento delle concentrazioni di etinilestradiolo pari sino al 40% con rischi di diminuita efficacia. EFV sembra invece ridurre l'attività della componente progestinica con gli stessi rischi.

Interazioni fra antiretrovirali e farmaci cardiovascolari

In questo ambito vi sono ancora molti lacune conoscitive. Si sottolinea la difficile gestione dei calcio antagonisti con induttori od inibitori del CYP3A4 e la diversificazione dell'effetto di IP/r ed EFV nei confronti di warfarin, con un ruolo di induttori dei primi e di inibitore del secondo, ascrivibile all'effetto sul CYP2C9. Per quanto attiene agli antiaritmici substrati del CYP3A4, specie amiodarone, propafenone, chinidina e flecainide, la cosomministrazione con i boosted IP viene genericamente sconsigliata per la possibile tossicità da sovradosaggio.

Interazioni fra antiretrovirali ed immunosoppressori

In questo delicato ambito va sottolineata la complessa gestione di ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, metabolizzati primariamente dal CYP3A4, quando associati a boosted IP: il conseguente incremento delle concentrazioni determina la necessità di drastiche e poco maneggevoli riduzioni di dosaggio. Tale impatto è presente, seppur di minore entità, anche con l'uso di *unboosted* IP (ATV o fosAPV). RAL sembra non interagire con ciclosporina.

Interazioni fra antiretrovirali ed antiblastici

Anche in questo ambito le lacune conoscitive sono profonde, specie in merito all'impatto clinico sulla efficacia e tossicità della terapia antiblastica. In particolare, si evidenzia il potenziale impatto degli IP e NNRTI sui farmaci che condividono con questi le vie metaboliche [30], E' paradigmatico in tal senso il recente riscontro di maggiore tossicità da vinblastina nei pazienti trattati con IP boostato [24]. Tra i composti più recenti, RAL e MVC presentano invece un minimo o nullo potenziale di interazione e pertanto sono da studiare come opzioni possibili in questo delicato scenario clinico.

Interazioni fra antiretrovirali ed antitubercolari

Si sottolinea che che il dosaggio di rifabutina con gli IP boostati probabilmente non dovrebbe essere inferiore a 150 mg QD per il rischio di fallimento terapeutico. Si segnala altresì che il NNRTI di scelta con rifampicina è da ritenersi EFV e che l'orientamento attuale in merito al suo dosaggio va verso la dose standard di 600 mg al dì, riservando l'incremento ad 800 mg a i soggetti di peso superiore ad 80 kg. Si prega di riferirsi alla parte specifica delle Linee guida (Paziente con malattia tubercolare) per una estesa trattazione della materia.

FARMACOGENOMICA

La farmacogenomica studia l'associazione tra l'assetto genetico del paziente ed il profilo di efficacia o tossicità dei farmaci. 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].

Tossicità

- La sindrome da ipersensibilità da ABC riguarda il 5-8% dei pazienti che iniziano per la prima volta una terapia contenente questo farmaco e, se non diagnosticata tempestivamente, può avere conseguenze gravi sino al pericolo di vita [33].

- La presenze 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 [33].

- Pertanto viene fortemente raccomandata l'esecuzione del test genetico prima di iniziare per la prima volta una terapia antiretrovirale contenente ABC [AI] (vedi Tabella 4). I pazienti con test positivo vanno categoricamente esclusi dalla somministrazione di ABC. Nei pazienti negativi al test è comunque consigliabile il monitoraggio clinico nelle prime 6 settimane in quanto la possibilità di una forma di HSR da ABC non è totalmente escludibile [233] [CIII].

- E' altresì consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti [CIII].

- Anche la reazione da ipersensibilità da NVP pare avere un substrato in parte geneticamente determinato [34], ma la complessità patogenetica e la mancanza di studi controllati non ne consigliano l'uso nella pratica clinica [CIII].

- Sebbene il rischio di iperbilirubinemia da ATV sia correlabile all'esposizione plasmatica al farmaco, esso è incrementato in soggetti portatori di particolari polimorfismi del gene uridin-

glucoronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1), come per esempio UGT1A1*28 (marker della sindrome di Gilbert) e UGT1A1-TA7 [35]. In uno studio di coorte si è dimostrato che tali variabili genetiche sono predittori indipendenti di sospensione di terapia contenente ATV [36], ma la convenienza dell'uso di questi test genetici per predire il rischio di iperbilirubinemia sintomatica nella pratica clinica non è ancora stato validato in studi prospettici [CIII].

- Vi sono inoltre evidenze di associazioni significative tra particolari polimorfismi genici e l'aumentato rischio di alcune forme di tossicità cronica legata alla terapia antiretrovirale, in primis la lipodistrofia [38] e la dislipidemia [36, 38], ma non esistono allo stato attuale studi controllati che ne possano supportare un utilizzo nella pratica [CIII].

- Esistono dati osservazionali a supporto di un maggior rischio di tubulopatia associata a TDF in pazienti con polimorfismi nei geni ABCC2 [39] ed ABCC10 [40] che codificano per trasportatori di membrana potenzialmente coinvolti nell'escrezione tubulare dello stesso farmaco. A tutt'oggi non è definito l'utilizzo clinico di questi rilievi [CIII].

Farmacocinetica

Vi sono promettenti evidenze di associazioni tra polimorfismi di geni coinvolti nel controllo del metabolismo di alcuni farmaci e i livelli plasmatici di questi. In particolare è nota l'influenza della variabilità genetica di CYP2B6 sulla farmacocinetica di EFV [41], laddove si è evidenziato che il profilo di metabolizzazione individuale geneticamente determinato rappresenta un fattore predittivo di efficacia e di intolleranza neuropsichica [41]. Vi sono anche altre recenti evidenze di associazione tra determinanti genetici ed esposizione plasmatica di farmaco, come nel caso del gene PXR per ATV [42], oppure SLCO1B1 per MVC [43] e LPV [44], ma al momento attuale mancano studi prospettici che ne possano validare l'uso clinico come strumento di adeguamento posologico [CIII].

Tabella 1 - Valori di minima concentrazione efficace (MEC) e di soglia di tossicità dei farmaci antiretrovirali

FARMACO	EFFICACIA	TOSSICITÀ
Darunavir§ (600 mg BID)	3300 (1255-7368)	-
Fosamprenavir	400	-
Atazanavir	150	850
Indinavir	100	500
Lopinavir	1000	-
Saquinavir	100-250	-
Efavirenz	1000	4000
Etravirina§	275 (81-2980)	
Nevirapina	3000	-
Tipranavir*	20.500	-
Raltegravir§	72 (29-118)	
Maraviroc*	>50	-
*Limitatamente ai pazienti con virus multi-resistenti §Dati di esposizione mediana ricavati dai 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).		

Tabella 2 - Scenari clinici di possibile uso del TDM

SCENARIO	FORZA/EVIDENZA
Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale	[CIII]
Gravidanza	LPV/r, SQV/r [CIII]
Pregressi fallimenti con virus resistente	IP con uso di IQ [CII]
Tossicità concentrazione-correlata	IDV/r [BII], EFV [CII], ATV [CIII]
Schemi posologici non convenzionali	[CIII]
Aderenza terapeutica	[CIII]
Interazioni farmacologiche	[BIII]

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

NNRTI, IP e MVC presentano un elevato potenziale di interazione farmacologica in quanto substrati, inibitori od induttori del sistema del citocromo P450 e della glicoproteina P
N(t)RTI, ENF e RAL presentano un potenziale di interazione limitato o scarso
L'entità di una interazione nota può essere imprevedibile nel singolo caso [CIII]
La risultante di più interazioni farmacologiche contemporanee è spesso di difficile prevedibilità [CIII]
L'entità dell'interazione può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso [CIII]
Una interazione farmacologica può essere imprevedibile e deve essere sospettata in caso di eventi clinici e terapeutici inattesi [CIII]

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

Fortemente raccomandato prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente ABC [AI].
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 totalmente escludibile [CIII].
E' altresì consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti [CIII].

SEZIONE 2

Patologie associate all'infezione da HIV/AIDS

SEZIONE 2a

Patologie non infettive associate all'infezione da HIV/AIDS

MALATTIA CARDIOVASCOLARE, EPATICA, DELL'OSSO, LIPODISTROFIA, RENALE, DISFUNZIONI SESSUALI, DEFICIT DI VITAMINA D

La presente sezione delle linee guida intende considerare gli strumenti di prevenzione e trattamento di alcune patologie non infettive in corso di infezione da HIV. Queste patologie comprendono le malattie cardiovascolari, renali, epatiche, metaboliche, ossee, la lipodistrofia, le disfunzioni sessuali, il deficit di vitamina D, le malattie neoplastiche e psichiatriche. Queste ultime due in particolare trovano spazio, nelle linee guida italiane, successivamente a questa trattazione, parimenti i quadri di patologie epatica di natura virale. Non verranno trattate l'acidosi lattica e l'osteonecrosi asettica del femore o dell'omero.

Che la trattazione delle comorbosità non infettive associate all'infezione da HIV siano presentate nell'ambito delle linee guida di terapia antiretrovirale è giustificato dal fatto che riconoscono nella loro patogenesi un possibile contributo diretto o indiretto legato all'uso dei farmaci antiretrovirali o alle strategie di terapia. La loro patogenesi e storia naturale non è però da attribuirsi soltanto ad una tossicità da farmaci, quanto piuttosto alla complessa interazione ospite-farmaco-infezione da HIV [1]. Il controllo dell'infezione da HIV attraverso il raggiungimento di una carica virale non rilevabile è il pre-requisito per il controllo di condizioni cliniche possibilmente correlate o facilitate dalla immunodepressione indotta dall'infezione stessa, quali l'aumento del rischio cardiovascolare o la HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*).

Queste linee guida non vogliono sostituirsi alle norme di buona pratica clinica o ad altre linee guida esistenti in letteratura circa il trattamento delle patologie sopra menzionate nella popolazione generale, ma vorrebbero offrire possibili indicazioni bibliografiche e collegamenti via internet a tali percorsi. Parimenti intendono sollecitare una gestione multidisciplinare dando strumenti di dialogo con gli specialisti non infettivologi che collaborano nella gestione clinica del paziente.

Nell'ambito delle patologie non infettive, la qualità dell'evidenza è solo raramente supportata da studi randomizzati: da un lato perché questi quadri clinici sono divenuti clinicamente apprezzabili relativamente di recente grazie all'aumentata sopravvivenza dei pazienti nell'era della terapia antiretrovirale efficace, dall'altro perché la scarsa prevalenza assoluta degli eventi rende difficilmente attuabili studi prospettici randomizzati. Anche quando la forza della raccomandazione deve fare riferimento alle esperienze di coorti osservazionali, il livello di allerta suggerito dai dati epidemiologici giustifica interventi preventivi o terapeutici condizionati dalla prognosi non ancora paragonabile tra i soggetti HIV-negativi e i soggetti HIV-positivi in terapia antiretrovirale.

Principi generali

Inquadramento Clinico

Le patologie non infettive associate all'infezione da HIV rappresentano i quadri sintomatologici più frequenti del paziente con infezione da HIV in terapia antiretrovirale. La loro rilevanza clinica condiziona:

- La prognosi [AI] [2];
- La scelta o la modificazione dei farmaci antiretrovirali [AII] [3];
- La gestione multidisciplinare del paziente [AIII] [4, 5].

Le patologie non infettive si estrinsecano in danni d'organo evolutivi fino all'insufficienza d'organo terminale:

- Il danno d'organo terminale condiziona morbosità e mortalità del paziente [BII] [6];
- Possono essere predette da test funzionali o strutturali in grado di rilevare la patologia allo stadio asintomatico [BII] [7-15];

- Il fenomeno di aggregazione in quadri polipatologici è più frequente nella popolazione HIV-positiva rispetto alla popolazione generale; si tratta di un fenomeno fisiologico durante l'invecchiamento e viene attribuito in corso di infezione da HIV a un processo di accelerazione dell'età biologica i cui meccanismi patogenetici sono solo parzialmente noti [16-23].

La Patogenesi

Le patologie non infettive associate all'infezione da HIV derivano dalla interazione di fattori di rischio relativi all'ospite, al virus, al farmaco [BII] [1].

I fattori di rischio associati al paziente con infezione da HIV derivano da fattori genetici e fattori ambientali che condizionano gli stili di vita. Il riconoscimento e la correzione di questi ultimi rappresentano gli interventi più efficaci per la prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive.

I fattori relativi al virus HIV sono rappresentati dal danno immunologico (*immunodeficit* e immunodisregolazione) e dallo stato di flogosi sistemica in grado di accelerare i meccanismi di senescenza cellulare e d'organo. La viremia non rilevabile di HIV non annulla l'eccesso di rischio associato alla patologia. Le coinfezioni associate all'infezione da HIV (virus epatitici, virus herpetici, ecc.) rappresentano un rischio additivo per patologia non infettiva.
I fattori di rischio relativi all'esposizione cumulativa o corrente ai farmaci antiretrovirali possono incrementare il livello di rischio per danno d'organo con meccanismi non del tutto noti [24-26].

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV

Lo screening per patologie non infettive in corso di infezione da HIV è parte integrante della valutazione infettivologica [AII] [24].

Lo screening dovrebbe essere periodico e comunque da ripetersi prima dell'inizio della terapia antiretrovirale o di qualsiasi decisione di cambiamento di strategia [AIII] [25].

Di seguito vengono indicate gli ambiti di indagine, le modalità e le frequenze con cui valutare le patologie non infettive HIV correlate.

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	COMMENTI
Anamnesi	Patologie non infettive pregresse e presenti	+	+		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)	+	+		Malattia cardiovascolare precoce – eventi cardiovascolari in parenti di primo grado: uomini < 55 anni, donne < 65 anni
	Terapie farmacologiche concomitanti	+	+	ad ogni visita	
	Stile di vita attuale: - Uso di sostanze psicotrope o stupefacenti (alcol, fumo, droghe) - Dieta - Attività fisica	+	+	ogni 6-12 mesi	È consigliabile affrontare più frequentemente con il paziente l'argomento "stile di vita e cattive abitudini per la salute" 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 digestivo e un grappino: 20 grammi
Antropometria	Misurazione indice di massa corporea e circonferenza vita	+	+	una volta all'anno	L'esame obiettivo per la lipodistrofia deve essere segmentale, utilizzando, dove possibile, griglie di valutazione dell'entità della lipoatrofia e della lipoipertrofia. Gli strumenti della misura oggettiva della lipoatrofia e della lipoipertrofia comprendono la DEXA (con misurazione della percentuale della massa grassa agli arti), la TC addome (con misurazione del grasso sottocutaneo viscerale) e la valutazione ecografica dello spessore del grasso sottocutaneo a livello di arti e guance [BIII]
	Valutazione clinica della lipodistrofia	+	+	una volta all'anno	
Salute sessuale e riproduttiva	Anamnesi del vissuto sessuale: - Sesso sicuro - Disturbi sessuali - Counseling riproduttivo	+	+	una volta all'anno	Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. E' consigliabile una valutazione ginecologica periodica

COMORBOSITÀ					
Malattia cardiovascolare	Valutazione del rischio globale	+	+	una volta all'anno	Utilizzando algoritmi quali *Framingham risk score calculator* (http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/CALCULATOR.asp?usertype=prof) o *DAD 5 Year Estimated Risk calculator* (http://www.cphiv.dk/TOOLS/DADRiskEquations/tabid/437/Default.aspx) Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40 L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per lo studio della conduzione nei pazienti in terapia con inibitori della proteasi (IP)
	Valutazione clinica individualizzata	+	+	una volta all'anno	
Ipertensione	Pressione sanguigna	+	+	una volta all'anno	
Dislipidemia	CT, c-HDL, c-LDL, TG	+	+	una volta all'anno	
Diabete mellito	Glucosio serico	+	+	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
Malattia epatica	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
	Ecografia epatica in pazienti con transaminasi elevate	+	+	una volta all'anno	
Malattia renale	Valutazione del rischio	+	+	una volta all'anno	
	eGFR stimata con formula MDRD o *Cockroft-Gault o CKD-EPI*	+	+	ogni 12 mesi	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
	Esame urine	+	+	ogni 12 mesi	Vedi sopra per aumento frequenza controlli Con proteinuria ≥ 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 fosfatemia sierica, va eseguita dopo 4 settimane e ogni 3-12 mesi successivamente
Malattia ossea	Misurazione dell'altezza	+	+	ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 3 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale [AII] [26, 27]
	Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	una volta all'anno	Fattori di rischio maggiori: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m2, 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 all'anno	Utilizzando algoritmi quali FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp)

	Dosaggio Vitamina D	+	+	-	Annuale, preferenzialmente in inverno e primavera, se presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, iperparatiroidismo, ecc) [AII]. Opzionale se si esegue supplementazione nutrizionale [AII] [28-30]
	Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 *marker* di riassorbimento e 1 *marker* di deposito) e PTH	+	+	Ogni anno	[AII] [31, 32]
	DXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogati di densitometria		+	ogni 2 anni	La DXA è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi [BIII]. La DXA ha in vantaggio di poter dare misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia [BIII].

L'aumentato rischio da patologie associate (HCV, HPV), sostanze psicoattive, fumo e secondario alle tossicità da farmaci giustifica un approccio individualizzato di screening guidato dagli specifici fattori di rischio [AIII].

Valutazione del rischio di tossicità associata ai farmaci antiretrovirali

Esistono tossicità a breve e a lungo termine legate all'uso dei farmaci antiretrovirali. L'esposizione continuativa alla terapia antiretrovirale rafforza la necessità di un sistema di sorveglianza farmacologica *post-marketing* [BII] [33, 34].

La Tabella 1 sintetizza le principali tossicità riferibili alle diverse classi e ai singoli farmaci emersi dagli studi registrativi o da importanti studi di coorte [25, 35, 36].

	RASH IPERSENSIBILITÀ	GASTROINTESTINALE	TOSSICITÀ EPATICA	CARDIOVASCOLARE	OSSA	MUSCOLI	TOSSICITÀ RENALE	SISTEMA NERVOSO	LIPODISTROFIA	ALTERAZIONI METABOLICHE
NRTI										
AZT		X	X			X		X	X	X
d4T		X	X					X	X	X
ddI		X	X	X				X		X
3TC	X									
FTC	X									
ABC	X			X						
TDF					X		X			
NNRTI										
EFV	X		X					X		X
NVP	X		X							
ETV	X									
RPV	X									
IP										
IDV		X	X	X			X		X	X
SQV		X								
LPV		X		X			X			X
FPV	X	X		X						X
ATV							X			
DRV		X								
TPV			X					X		X
Inibitori della fusione										
ENF	X									
Inibitori integrasi										
RAL	X					X				
Inibitori CCR5										
MVC			X							

Di seguito si elencano le tossicità peculiari di alcuni farmaci che necessitano di una gestione particolare.

- *Ipersensibilità da abacavir*: studi di farmacogenetica hanno dimostrato l'associazione tra la presenza dell'allele HLA B*5701 e il rischio di presentare una reazione da ipersensibilità [AI] [37, 38]. Tutti i pazienti candidati ad un regime terapeutico contenente abacavir dovrebbero eseguire un test per la ricerca dell'aplotipo HLA B*5701. La ri-somministrazione di abacavir in soggetti in cui il trattamento era stato sospeso dopo una reazione da ipersensibilità può risultare fatale [AI] [39]. In

assenza di screening, il farmaco non deve mai essere ri-somministrato una volta sospeso in seguito a una sospetta reazione da ipersensibilità.

- *Ittero da atazanavir*: i pazienti trattati con atazanavir manifestano con elevata frequenza incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione *dell'UDP-glucuronosil transferasi*. Tale effetto è più marcato quando il farmaco è utilizzato con il *booster* di ritonavir. Tale alterazione è asintomatica e normalmente non si accompagna a modificazioni delle transaminasi [AII] [40, 41]. L'ittero sclero-cutaneo nei pazienti trattati con atazanavir è una alterazione benigna tale da non richiedere normalmente la sospensione del farmaco; tuttavia può essere considerata una terapia antiretrovirale alternativa se l'ittero cutaneo sia inaccettabile per il paziente [BIII]. Vanno considerate eziologie diverse per i pazienti in terapia con atazanavir che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata [BIII]. Non è raccomandata, allo scopo di ridurre l'ittero sclero-cutaneo, la riduzione del dosaggio di atazanavir in quanto ciò può favorire lo sviluppo di resistenze [BIII]. Il rischio di sviluppare iperbirubinemia è incrementato in soggetti portatori di alcuni polimorfismi del gene *uridinglucoronosyl-transferase 1A1* (UGT1A1) [42]. L'adeguatezza dell'uso del test genetico per predire questo evento nella pratica clinica non è ancora stato validato [CIII].
- *Effetti sul sistema nervoso centrale da efavirenz*: studi clinici condotti su pazienti che ricevono efavirenz hanno evidenziato capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni anomali. Tali sintomi comunemente iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e terminano dopo le prime 2-4 settimane. Sono stati anche riportati, con bassa frequenza, reazioni avverse di tipo psichiatrico in particolare depressione. Sono più a rischio per tali eventi pazienti con una storia di disturbi psichiatrici [43]. È opportuno eseguire un'attenta anamnesi per malattie psichiatriche prima di iniziare terapia con efavirenz. I pazienti devono essere avvertiti che in caso di comparsa di sintomi riferibili a depressione grave, psicosi o ideazione suicidaria, dovranno contattare immediatamente il proprio medico al fine di stabilire se continuare la terapia [BIII]. Gli effetti sul sistema nervoso centrale da efavirenz sono maggiormente frequenti nei soggetti portatori del polimorfismo alla posizione 516 (516G-->T) del gene CYP2B6 [44]. Anche in questo caso il test genetico non è stato ancora validato per l'uso nella pratica clinica [CIII].

Valutazione del rischio globale per patologia non infettiva associata all'infezione da HIV

La valutazione del rischio per patologie non infettive associate all'infezione da HIV si basa su *livelli* successivi che possono necessitare di un intervento multidisciplinare specialistico.

Livello 1: individuazione dei fattori di rischio classici per singola patologia non infettiva
- HIV rappresenta un fattore di rischio indipendente per danno d'organo [AII] [45].

Livello 2: stratificazione del rischio clinico attraverso algoritmi diagnostici
- In assenza di algoritmi stimatori del rischio specifici per l'infezione da HIV, si possono utilizzare gli stimatori del rischio validati nella popolazione generale [AII] [46, 47].

Livello 3: valutazione della vulnerabilità del singolo paziente.

La valutazione 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 la popolazione in maniera dicotomica in soggetti a rischio aumentato o non aumentato per patologia non infettiva.

INTERVENTI	PRINCIPI
Smettere di fumare	**Valorizzare gli aspetti motivazionali per la sospensione del fumo** **Benefici** *A breve termine:* - Maggior disponibilità di denaro - Aumento della percezione dei sapori - Miglioramento della pelle - Diminuzione della respirazione difficoltosa *A lungo termine*: - Prevenzione di bronco-pneumopatia cronica ostruttiva - Cardiopatia ischemica e ictus - Tumore polmonare **Strumenti di provata utilità per la sospensione del fumo** - Invio in centri antifumo specializzati - Prodotti sostitutivi della nicotina **Discutere il rischio di ricaduta nel tabagismo anche a distanza di tempo dalla sospensione, nel contesto di un processo di disassuefazione dalla dipendenza da nicotina**
Dieta	***Counselling* nutrizionale** - Mantenere l'equilibrio tra introito calorico e consumo energetico - Moderare l'assunzione di grassi saturi, colesterolo e carboidrati raffinati - Limitare il consumo di alcol a < 20 gr al giorno per le donne e < 30 gr al giorno per gli uomini - Ridurre l'introito totale di grasso a < 30% e di colesterolo a < 300 mg al giorno - Consumare molta verdura, frutta e cereali ricchi di fibre - Introdurre pesce, pollame (senza pelle) e carne magra nella dieta - Evitare di alternare periodi di dieta ferrea ad abbuffate (la cosiddetta dieta *yo-yo*) **Intervento nutrizionale specialistico da riservarsi a pazienti con *wasting syndrome* o obesi** **Riduzione all'introito di alcol a meno di 20-40 gr/die con particolare riferimento ai pazienti con patologie epatiche, problemi di aderenza alla terapia antiretrovirale, risposta immunologica subottimale, neoplasie, pregressa TB, diarrea.**
Terapia fisica	Lo stile di vita attivo è fondamentale per prevenire e curare obesità, ipertensione e diabete Una regolare attività aerobica (ad es. 30 minuti di camminata sostenuta per almeno 5 giorni a settimana) è utile per ridurre l'accumulo di grasso intraviscerale, ridurre il rischio cardiovascolare, mantenere la forza muscolare e prevenire l'osteoporosi È necessario verificare che l'attività fisica eseguita rispecchi i requisiti di cardiofitness (durata adeguata, adeguato incremento della frequenza cardiaca)

- Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a "rischio intermedio" dagli algoritmi diagnostici [BIII] [48, 49].
- La valutazione di vulnerabilità individuale deriva dall'integrazione dei risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio alternativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno d'organo subclinico [BIII].
- La creazione di centri poli-specialistici dedicati alla valutazione delle patologie non infettive o al paziente "anziano" in corso di infezione da HIV facilita la presa in carico del paziente [AIII] [4, 5].

Principi generali di trattamento delle patologie non infettive

Le interruzioni terapeutiche non sono strategie efficaci di prevenzione e trattamento delle patologie non infettive [AI] [2, 50]. Il *counselling* sulla sospensione dal fumo di sigaretta e sulla promozione degli stili di vita deve essere offerto a tutti i pazienti con infezione da HIV ed rappresenta il primo intervento terapeutico nei pazienti con comorbosità non infettiva [AIII].

La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive può giovare di cambiamenti di terapia preventivi rispetto alla tossicità clinicamente manifesta [BI] [51, 52].

Associazione tra terapia antiretrovirale e terapie complementari delle patologie non infettive

La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive sovente impone l'uso di un approccio polifarmacologico tale da comportare problematiche di aderenza, sia alla terapia antiretrovirale sia alle terapie complementari, oltre che interazioni complesse di farmacocinetica e farmacodinamica. Per entrambe queste problematiche si rimanda alle sezioni specifiche di queste linee guida.

Quanto in seguito ha da intendersi come prevenzione e trattamento di malattie HIV associate.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte per eventi non-AIDS nella popolazione con infezione da HIV [53, 54]

In questi pazienti gli eventi coronarici e cerebrovascolari appaiono più frequenti rispetto alla popolazione generale.[55-61]

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [46, 47, 49].

<u>Individuazione del paziente a rischio elevato</u>

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I fattori di rischio cardiovascolare classici sono: età > 50 anni, sesso maschile, familiarità per evento cardiovascolare giovanile (< di 55 anni se maschio, < di 65 anni se femmina), colesterolemia totale e HDL e LDL, dislipidemia famigliare, pressione sanguigna, fumo e diabete.
2. HIV è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per l'impatto che esso determina sullo stato metabolico e pro-infiammatorio [AII] [55].
3. La condizione immunologica misurata come una bassa conta CD4+ o lunga durata dell'immunodepressione correla con gli eventi cerebrovascolari ma non con gli infarti del miocardio [62]
4. La TARV riducendo la viremia plasmatica di HIV attenua l'impatto infiammatorio del virus. Alcuni farmaci antiretrovirali tuttavia sono stati associati a un incremento del rischio cardiovascolare [55-57]
5. La lipodistrofia (sia nel fenotipo lipoatrofico ma soprattutto in quello lipoipertrofico) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente [AII] [63].

- Stima del rischio:

1. *L'algoritmo di Framingham stima il rischio di infarto o il rischio di evento cardiovascolare a 10 anni,* (http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/CALCULATOR.asp?usertype=prof) pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici [AII] [46, 47, 49].
2. 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 indinavir, lopinavir ed abacavir (www.cphiv.dk/tools.aspx).
3. Altri algoritmi di predizione del rischio utilizzati nella popolazione generale hanno il vantaggio di computare fattori di rischio aggiuntivi che possono essere significativi nella patogenesi della malattia cardiovascolare in corso di infezione da HIV, in particolare l'*algoritmo PROCAM* include la trigliceridemia plasmatica (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html); l'*algoritmo Reynolds* (http://www.reynoldsriskscore.org) il dosaggio sierico della proteina C-reattiva; l'algoritmo SHAPE (http://www.shapesociety.org/your_levels_of_risk/) la valutazione del danno vascolare attraverso la misurazione dello spessore medio intimale.
4. Nei pazienti in cui l'*algoritmo di Framingham* stima un rischio cardiovascolare intermedio (compreso tra 10 e 20% nei successivi 10 anni) è indicato, laddove disponibile, un percorso specialistico di valutazione della vulnerabilità individuale in cui il giudizio clinico integra risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio integrativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno endoteliale [BIII]
5. L'esecuzione dell'ECG permette di individuare ischemie silenti o dei disturbi di conduzione.

- Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi):

1. *Biomarkers*: ipertrigliceridema, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, VCAM, vWF, ADMA), di coagulazione (D-dimero), omocisteina di attivazione immunologica (linfociti CD8+CD38+). Tali marcatori sono al momento da riservarsi in ambito di ricerca.
2. *Markers* di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici). Comprendono:

- Test diagnostici di danno funzionale (velocità di polso, test endoteliale flusso mediato, indice pressorio caviglia braccio);
- 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.

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. 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 [BII] [64].
2. L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare [BII] [65].

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. Le indicazioni di *switch* di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare [BII] [29]. Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica [AI] [66].
2. Il razionale sotteso allo *switch* terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia e alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono:
   - Sostituzione di IP/r con NNRTI o con IP (con o senza booster di RTV) ma con minor impatto metabolico (ATZ, SQV, DRV) o RAL [AI] [41, 67, 68].
   - Sostituzione di d4T o ZDV o ABC con TDF [AI] [51, 52].
   - Sostituzione a regimi contenenti NVP mirati all'aumento della colesterolemia HDL [69].
3. Molteplici studi randomizzati e osservazionali hanno valutato il rapporto tra l'esposizione cumulativa, corrente o recente ai diversi agenti antiretrovirali e l'infarto del miocardio. In alcuni studi di coorte l'infarto del miocardio appariva associato all'esposizione cumulativa di IDV, LPV/r ed all'esposizione corrente di ABC o ddI [BII] [22, 34, 35], mentre in altri tale associazione non veniva dimostrata o scompariva dopo aggiustamento per fattori di rischio cardiovascolare classici [70]. Non è stata trovata alcuna associazione di rischio tra esposizione di Atazanavir ed eventi cardiovascolari [71]. In ogni caso l'incremento del rischio attribuibile alla terapia antiretrovirale appare 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. 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] [34, 66, 72].
4. I trattamenti hanno l'obiettivo di intervenire sui singoli fattori di rischio modificabili al fine di ridurre il loro impatto di rischio e si propone di raggiungere determinati livelli soglia. I livelli soglia identificati nella presente linea guida sono in conformità con le indicazioni EACS 2011 e rappresentano suggerimenti che rispondono a un principio di semplificazione rispetto alle linee guida ATP-III. E' noto che i fattori di rischio cardiovascolare classici, l'ipertensione in particolare, contribuiscono all'evento cardiovascolare in maniera più significativa rispetto alla popolazione generale.

- Terapie complementari:

1. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, anticoagulante, 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.
2. Tra gli elementi di specificità dell'infezione da HIV ricordiamo:
   a. Dislipidemia
      - Simvastatina è controindicata nei pazienti in terapia con IP [BIII] [73].
      - Acido nicotinico (nella nuova formulazione a rilascio prolungato) è in grado di incrementare significativamente la colesterolemia HDL e migliorare il danno endoteliale [BII] [74].
      - Valori di trigliceridemia > 500 mg/dL impongono un trattamento con fibrati al fine di ridurre il rischio di pancreatite [AI] [75].
   b. Diabete
      - Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e predire la comparsa del diabete [BII] [45].

MALATTIA EPATICA

I pazienti che assumono terapia antiretrovirale presentano spesso durante il trattamento un incremento delle transaminasi che può essere espressione di danno epatico [76]. In molti casi tale rialzo non è espressione di un danno iatrogeno, ma è legato alla presenza di coinfezione con i virus HBV, HCV e HEV. In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C valutare la possibilità di trattare tale condizione: la guarigione dalla epatite C riduce il rischio di manifestare "*Drug-induced liver injury*" (DILI) [AII] [77]. Si rimanda alla specifica sezione per la gestione di questi casi. Altre volte l'alterazione delle transaminasi è da riferirsi ad un abuso di sostanze alcooliche 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 [78].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicato uno screening epatologico che comprende lo studio per coinfezioni virali (virus epatotropi ed erpetici), un'indagine circa l'uso di alcol o di farmaci epatotossici, l'epatosteatosi (NAFLD) o la steatosi associata a HCV (soprattutto genotipo 3), la steatoepatite (NASH), l'emosiderosi e cause non epatiche di rialzo delle transaminasi (malattia celiaca, miopatia, ipertensione portale, malattie autoimmuni) oltre che malattie rare eredometaboliche.
2. Identificare i pazienti con *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) è importante in quanto tale condizione può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*, NASH) fino alla fibrosi; la NAFDL può, inoltre, indurre alterazioni metaboliche che favoriscono l'aterosclerosi [AII] [7, 79].

- Stima del rischio:

1. In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicata una valutazione ecografica [BIII].

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. Nei pazienti con alterazioni metaboliche 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] [80].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. 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. Tra i fattori predisponenti modificabili considerare anche l'infezione da HCV con genotipo 3 che è associato con la steatosi epatica e un aumentato rischio di danno epatico da farmaci [CIII] [81].
2. Valutare strategie per ridurre il consumo di alcol.

- *Switch* di terapia antiretrovirale e terapie complementari:

1. 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 del fenomeno [82, 83]; nevirapina può indurre danno epatico anche attraverso un meccanismo di ipersensibilità [BII] [84, 85].
2. 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.

3. L’esposizione cumulativa a inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare didanosina e stavudina, è associata alla insorgenza di NAFLD [BIII] [86].
4. L’esposizione cumulativa ad alcuni farmaci antiretrovirali, in particolare didanosina, è associata alla insorgenza di ipertensione portale non cirrotica [BIII] [87].
5. Rivalutazione della terapia antiretrovirale in corso: 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.
6. 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.
7. Nel paziente asintomatico, considerare comunque la sospensione del farmaco in presenza di un aumento delle transaminasi di 5-10 volte il livello di normalità [AIII] [88].
8. 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] [84].
9. Nei pazienti affetti da NAFLD o che presentano fattori predisponenti di NAFDL considerare l’utilizzo di farmaci a minor impatto sul profilo metabolico [CIII] [89].
10. È disponibile anche un algoritmo per la gestione dell’epatotossicità HAART-correlata di grado severo (adattato da Nunez e riportato di seguito) [89].

MALATTIA DELL'OSSO

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno screening per l'identificazione dei soggetti a rischio di malattia ossea [AII] [90, 91].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale: in questi casi è opportuno considerare l'esecuzione di un Rx morfometrico del rachide dorsale in proiezione laterale.
2. I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m2, ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza caucasica, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi (5 mg/die prednisone equivalenti) per via sistemica per > 3 mesi.
3. In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera. 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, se possibile è opportuno riverificare i livelli plasmatici dopo 6 mesi dalla supplementazione [AIII] [28-30].
4. Una corretta valutazione dell'apparato osseo dovrebbe comprendere lo studio del metabolismo minerale, con un marcatore di riassorbimento osseo e, se possibile, uno di neoformazione [BII] [31, 32].

- Stima del rischio:

1. 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] [92, 93].

- Valutazione di vulnerabilità:

L'osteoporosi è un disordine scheletrico caratterizzato da una riduzione della resistenza ossea, definita dall'integrazione di densità ossea (*bone quantity*) e qualità ossea (*bone quality*). Solo la conoscenza di entrambe queste due componenti permette di valutare al meglio la vulnerabilità ossea.

1. La DXA è il *golden-standard* per lo studio della densità minerale ossea e il più importante fattore di rischio indipendente di osteoporosi; ove possibile, è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 fattori di rischio maggiori. Occorre utilizzare lo *Z-score* per le donne in pre-menopausa e gli uomini < 50 anni d'età. In caso di valori di BMD anormali, indagare anche le altre cause secondarie di osteoporosi. Nel *follow-up* va ripetuta dopo 18-24 mesi [AII] [26, 94]. Fornisce le informazioni più precise sulla *bone quantity*, vale a dire sulla disponibilità di calcio e di idrossiapatite per unità di superficie ossea.

2. I marcatori di turnover osseo forniscono le informazioni più precise sulla *bone quality*, integrano in maniera preziosa il dato densitometrico, e nel follow-up possono dare informazioni sull'attività dell'unità di rimodellamento osseo già dopo soli 3-6 mesi.

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. Gli stili di vita utili nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 gr e Vit D 800 UI/die con la dieta, prevenzione del dimagramento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol.

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. La replicazione virale "per se" è fattore indipendente di perdita di BMD [AI] [79]
2. Tutti i farmaci antiretrovirali, in diversa misura, possono avere un impatto sul metabolismo osseo [AI] [90].
3. La correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD minimizza la tossicità dei farmaci antiretrovirali [BIII].
4. La tossicità ossea di tenofovir eccede quella degli altri antiretrovirali, e 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 riscontro di alterazioni progressive della funzionalità tubulare renale e/o del metabolismo osseo, ed in presenza di valide alternative efficaci, è pertanto opportuno valutare di intervenire sul regime [BI] [95, 96].
5. Anche se non esistono interventi di *switch* di terapia antiretrovirale di provata efficacia nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV, recenti dati preliminari confermano la possibile reversibilità, almeno parziale, del danno osseo [BII].

- Terapie complementari:

1. Correggere sempre l'eventuale ipovitaminosi se il valore riscontrato risulti inferiore a 75 nmol/l o a 30 ng/ml.
2. La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: 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.
3. In caso di ipovitaminosi D, è indicato controllare i livelli plasmatici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, e PTH.
4. Intervenire sulla dieta o integrare con Calcio in caso di introito alimentare dello stesso inferiore ad 1 gr/die.

Tabella di sintesi della prevenzione e gestione del paziente ad alto rischio per malattia dell'osso in corso di infezione da HIV

PREVENZIONE	GESTIONE
Gli stili di vita utili nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 g e Vit D 800 UI/die con la dieta, prevenzione del dimagramento (BMI<18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol. Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale: in questi casi è opportuno considerare l'esecuzione di un Rx morfometrico del rachide dorsale in proiezione laterale. I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m2, ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza caucasica, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi (5 mg/die prednisone equivalenti) per via sistemica per > 3 mesi. In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera. 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 ottimali, se possibile è opportuno riverificare i livelli plasmatici dopo 6 mesi dalla supplementazione. Una corretta valutazione dell'apparato osseo non può prescindere in alcun modo dallo studio del metabolismo minerale, comprendente un marcatore di riassorbimento osseo e, se possibile, uno di neoformazione.	La replicazione virale "per se" è fattore di perdita di BMD. La correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD minimizza la tossicità dei farmaci antiretrovirali. La tossicità ossea di tenofovir eccede quella degli altri antiretrovirali, e 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 riscontro di alterazioni progressive della funzionalità tubulare renale e/o del metabolismo osseo, ed in presenza di valide alternative efficaci, è pertanto opportuno valutare di intervenire sul regime. Anche se non esistono interventi di *switch* di terapia antiretrovirali di provata efficacia nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV, recenti dati preliminari confermano la reversibilità, almeno parziale, del danno osseo. La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: 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. In caso di ipovitaminosi, è indicato controllare i livelli plasmatici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, e PTH. Intervenire sulla dieta o integrare con Calcio in caso di introito alimentare dello stesso inferiore ad 1 gr/die.

LIPODISTROFIA

La lipodistrofia ha un impatto significativo sui determinanti di salute centrati sul paziente e sulla qualità di vita [AI]. Si associa inoltre a un incremento del rischio cardiovascolare [AII].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I fattori di rischio per lipodistrofia sono il sesso maschile, il basso nadir e lo scarso recupero immunologico, l'esposizione cumulativa ai farmaci antiretrovirali [AII] [97]. La lipoatrofia si associa all'uso degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare agli analoghi timidinici [AII] [98]. La lipoipertrofia si associa a elevato BMI o a incremento del peso corporeo in corso di terapia antiretrovirale[AII] [97] e testimonia le modifiche antropometriche associate al fenomeno di invecchiamento [99, 100].

- Stima del rischio:

1. A tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo

Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. 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 redistributivo [BIII].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Lipoipertrofia:

1. Prevenzione [BII]

   - Il fenotipo lipodistrofico di tipo misto o da accumulo centrale è associato a un aumento della mortalità globale e al rischio di eventi cardiovascolari [4, 9, 36, 101].
   - 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 [102].
   - 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 [41, 70]
   - Evitare l'uso di Fluticasone (e altro corticosteroidi inalatori) in associazione IP/r per il rischio di Sindrome di Cushing o osteonecrosi asettica.

2. Gestione [BII]
   - 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 acuire la lipoatrofia sottocutanea.
   - Non esistono interventi di switch di terapia antiretrovirale di provata efficacia
   - Diversi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento della lipoipertrofia. L'ormone della crescita diminuisce il tessuto adiposo viscerale, ma può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea e la resistenza all'insulina [103, 104]. Il tesamorelin (fattore di rilascio dell'ormone della crescita),

attualmente non autorizzato in Europa, si è dimostrato efficace nella riduzione del volume del tessuto adiposo viscerale [105]. La metformina diminuisce il tessuto adiposo viscerale nei soggetti insulino-resistenti ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea [106].

- 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 [107].

- Lipoatrofia:

1. Prevenzione

- Evitare l'uso di stavudina (d4T) e di zidovudina (ZDV, AZT), o cambiarli preventivamente [AII].
- Nei pazienti naive, EFV è stato associato a un rischio maggiore di lipoatrofia rispetto ad ATV/r [41, 70].
- Raltegravir e maraviroc non sono stati associati un aumentato rischio di lipoatrofia.

2. Gestione

- Le modifiche della terapia antiretrovirale di sostituzione degli analoghi timidinici, permettono un recupero parziale del grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti [AI] [51, 52]. Tale recupero è osservato anche nei regimi NRTI-*sparing* [108, 109].
  1. Sostituire d4T o ZDV con abacavir (ABC) o tenofovir (TDF). Occorre tuttavia tenere conto del potenziale rischio di tossicità legato all'uso di questi farmaci.
  2. Passare a regimi privi di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il passaggio a questi regimi può determinare un possibile aumento del rischio di dislipidemia [AI].

- Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoatrofia del viso non costituiscono un intervento di chirurgia estetica, ma la riparazione di un danno iatrogeno. Determinano, infatti, un effetto positivo sulla qualità della vita e sulla depressione, riducono lo stigma della visibilità della malattia da HIV "svelata" dalla riconoscibilità dei fenomeni lipodistrofici, e rappresentano un intervento di sostegno all'aderenza della terapia antiretrovirale [BII] [110].

- L'approccio chirurgico può essere eseguito sia mediante la tecnica dell'autotrapianto di tessuto adiposo (*lipofilling*) oppure attraverso trattamenti riempitivi con *filler* sintetici (riassorbibili o non riassorbibili), utilizzati nei soggetti che non hanno tessuto adiposo da utilizzare come sede donatrice [BI] [27, 111]. I *filler* sintetici riassorbibili sono da preferirsi nei soggetti con lipoatrofia meno severa e di età inferiore a 50 anni, i *filler* sintetici non riassorbibili nei casi di lipoatrofia più severa e con età maggiore di 50 anni ma sono gravati da un maggior numero di complicanze nel lungo periodo [BIII]. L'uso di *filler* sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto [BIII].

Tabella di sintesi della prevenzione e gestione del paziente ad alto rischio per lipodistrofia in corso di infezione da HIV

PREVENZIONE	GESTIONE
In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo, possibilmente con questionari. Una dieta corretta e l'attività fisica hanno dimostrato un beneficio nel ridurre il grasso viscerale e determinare un miglioramento della sensibilità insulinica e dei lipidi nel sangue, soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia. Tali interventi possono però acuire la lipoatrofia sottocutanea.	Le modifiche della terapia antiretrovirale, sostituendo gli analoghi timidinici, si sono dimostrate in grado di ristabilire parzialmente il grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti fino 400-500 gr/anno. Possibile anche l'opzione di regimi NRTI-sparing. Sostituire d4T o ZDV con abacavir (ABC) o tenofovir (TDF). Occorre tuttavia tenere conto del potenziale rischio di tossicità legato all'uso di questi farmaci. Evitare l'uso di stavudina (d4T) e di zidovudina (ZDV, AZT), o cambiarli preventivamente. Nei pazienti naive EFV è stato associato a un rischio maggiore di lipoatrofia rispetto ad ATV/r.

Il fenotipo lipodistrofico di tipo misto o da accumulo centrale è associato a un aumento della mortalità globale e al rischio di eventi cardiovascolari.	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. Negli studi registrativi degli inibitori dell'integrasi e del CCR5, non è stata dimostrata l'associazione con un aumentato rischio di lipoatrofia. Passare a regimi privi di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il passaggio a questi regimi può determinare un possibile aumento del rischio di dislipidemia. Non esistono interventi di switch di terapia antiretrovirale di provata efficacia per il trattamento della lipoipertrofia. Evitare l'uso di Fluticasone (e altro corticosteroidi inalatori) in associazione IP/r per il rischio di Sindrome di Cushing o osteonecrosi asettica. Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoatrofia del viso non costituiscono un intervento di chirurgia estetica ma la riparazione di un danno iatrogeno. Determinano, infatti, un effetto positivo sulla qualità della vita e sulla depressione, riducono lo stigma della visibilità della malattia da HIV "svelata" dalla riconoscibilità dei fenomeni lipodistrofici, e rappresentano un intervento di sostegno all'aderenza della terapia antiretrovirale. L'approccio chirurgico può essere eseguito sia mediante la tecnica dell'autotrapianto di tessuto adiposo (lipofilling) oppure attraverso trattamenti riempitivi con filler sintetici (riassorbibili o non riassorbibili), utilizzati nei soggetti che non hanno tessuto adiposo da utilizzare come sede donatrice [BI]. I filler sintetici riassorbibili sono da preferirsi nei soggetti con lipoatrofia meno severa e di età inferiore a 50 anni, i filler sintetici non riassorbibili nei casi di lipoatrofia più severa e con età maggiore di 50 anni ma sono gravati da un maggior numero di complicanze nel lungo periodo [BIII]. L'uso di filler sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto. Diversi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento della lipoipertrofia. L'ormone della crescita diminuisce il tessuto adiposo viscerale ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea e la resistenza all'insulina. Il tesamorelin (fattore di rilascio dell'ormone della crescita), attualmente non autorizzato in Europa, si è dimostrato efficace nella riduzione del volume del tessuto adiposo viscerale. La metformina diminuisce il tessuto adiposo viscerale nei soggetti insulino-resistenti ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea. 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 [BIII].

MALATTIA RENALE

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno *screening* per identificare i soggetti a rischio o con insufficienza renale [AII] [112, 113].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I principali fattori di rischio riconosciuti per patologia renale sono: la presenza di ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, coinfezione epatitica, utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, etnia africana, età avanzata, anamnesi di infezione opportunistica, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA [AII] [112, 113].

- Stima del rischio:

1. 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 [AI] [114, 115]. La *formula di Cockcroft e Gault* e l'*equazione del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study* hanno evidenziato diversi limiti: il primo algoritmo principalmente sovrastima il filtrato glomerulare, mentre il secondo sottostima il filtrato glomerulare per valori alti [116-118]. Una terza equazione è stata studiata dalla *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* per superare entrambi questi limiti e può essere anch'essa utilizzata se è possibile effettuare la misurazione della creatininemia con metodo Roche enzimatico o con standardizzazione verso calibratore tracciabile IDMS [119].
2. Il calcolo della *clearance* della creatinina è necessario, poiché il valore della creatinina sierica dipende in varia misura anche da fattori e situazioni extra-renali; inoltre, la correlazione fra creatinina e filtrato glomerulare non è lineare. La raccolta delle urine delle 24 ore, per quanto indaginosa, è più accurata e sicuramente da preferire all'utilizzo delle formule *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft-Gault (CG),CKD-EPI* [AII]. Al fine di eliminare l'effetto di una raccolta inaccurata delle urine tutti i parametri testati possono essere espressi come rapporto verso la creatinina urinaria.

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. Nel danno tubulare è possibile riscontrare la presenza di proteinuria tubulare, in cui l'albumina non sia la principale proteina urinaria. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare di per sé [15, 120, 121].
2. La valutazione corretta della funzione tubulare si stima con la valutazione della proteinuria nelle urine spot, possibilmente utilizzando il rapporto proteine/creatinina [AII].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. 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].

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. 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 fosfaturia e riduzione della fosforemia, ipokaliemia (più rara), acidosi metabolica da perdita di basi (ovvero HCO3 basso nel sangue e urine alcaline) e l'aumento della creatinina.

2. In caso di Sindrome di Fanconi è obbligatoria la sospensione di tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtrato glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario [AII] [33, 122].
3. Nei pazienti che assumono tenofovir soprattutto quando associato a inibitori della proteasi con booster (atazanavir, lopinavir), rivalutare la terapia antiretrovirale assunta dal paziente se il filtrato glomerulare è < 60 mL/min o rapido declino dello stesso [BII] [123] tenendo conto della possibile non reversibilità del danno renale una volta instauratosi [124].

Valutazioni ulteriori:

1. Occorre intensificare i controlli ogni 3-4 mesi se il GFR sia al di sotto di 69 mL/min. [125].

2. Occorre attivarsi ogniqualvolta il GFR sia al di sotto dei 60 mL/min e/o in caso di riscontro di proteinuria/microematuria [126, 127].

3. In questi casi è indicato ripetere il *risk assessment* per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato, ed eseguire un'ecografia delle logge renali; in caso di ematuria, indipendentemente dal grado di proteinuria, consultare lo specialista nefrologo [AII].

Tabella di sintesi della prevenzione e gestione del paziente ad alto rischio per malattia renale in corso di infezione da HIV

PREVENZIONE	**GESTIONE**
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. Il calcolo della clearance della creatinina è necessario, poiché il valore della creatinina sierica dipende in varia misura anche da fattori e situazioni extra-renali; inoltre, la correlazione fra creatinina e filtrato glomerulare non è lineare. La raccolta delle urine delle 24 ore, per quanto indaginosa, è più accurata e sicuramente da preferire all'utilizzo delle formule *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft-Gault (CG), EPI-CKD*. 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.	In caso di Sindrome di Fanconi è obbligatoria la sospensione di tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtra glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario. Occorre attivarsi ogniqualvolta il GFR sia al di sotto dei 60 ml/min e/o in caso di riscontro di proteinuria/microematuria. In questi casi è indicato ripetere il *risk assessment* per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato, ed eseguire un'ecografia delle logge renali; in caso di ematuria, indipendentemente dal grado di proteinuria, consultare lo specialista nefrologo.

<table>
<tr><th colspan="3">SCREENING E INDAGINI PER LA PROTEINURIA</th></tr>
<tr><td colspan="3">Striscia reattiva urinaria per le proteine (Dipstick)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se POSITIVA:</td><td>Se NEGATIVA:</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Rapporto proteine/creatinina nelle urine (µP/Cr), o proteinuria 24 h
- Ecografia renale
- GFR stimato (e GFR)</td><td>Follow-up clinico di routine</td></tr>
<tr><td>Se:
- Proteinuria < 300 mg/24h
- µP/Cr < 0,3 mg/mg
- Nessuna alterazione</td><td>Se:
- Proteinuria >300 mg/24h
- µP/Cr < 0,3 mg/mg e/o
Ematuria
oppure Eco anormale
oppure GFR stimato < 60 mL/min</td><td rowspan="2">Considerare sempre:

Ipertensione
Diabete
Sindrome metabolica
HIVAN
Effetti dei farmaci</td></tr>
<tr><td>Allora:
- Screening renale annuale</td><td>Allora:
- Consulenza nefrologica
- Biopsia renale</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">SCREENING E RICERCA DI IR con eGFR</th></tr>
<tr><td colspan="3">Misura creatinina sierica e proteinuria al riscontro di HIV clinico
Calcolare eGFR
Esame urine standard per proteinuria/glicosuria/ematuria</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se <69 mL/min intensificare i controlli ogni 3-4 mesi</td><td>Se > 70 mL/min:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Se < 60 mL/min o proteinuria positiva:</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">- Ecografia renale
- Fosforemia
- Proteinuria
- Misura della P.A.
- Escludere Diabete</td><td>- Follow-up clinico di routine</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Considerare
in tutti i casi l’aggiustamento dei dosaggi della terapia antiretrovirale e la revisione in caso di utilizzo di farmaci ARV nefrotossici.</td><td>Se:
- Proteinuria, glicosuria
- Ematuria
o Ipofosfatemia < 2.5 mg/dL
o Alterazioni ecografiche
o eGFR < 60 ml/min in modo persistente</td><td rowspan="2">Considerare sempre:

Ipertensione
Diabete
Sindrome metabolica
HIVAN
Effetti dei farmaci</td></tr>
<tr><td>Allora:
- Consulenza nefrologica</td></tr>
</table>

DISFUNZIONI SESSUALI

Per Disfunzione Sessuale (DS) si intende un'anomalia del desiderio sessuale e delle modificazioni psicofisiologiche che caratterizzano il ciclo di risposta sessuale e causano notevole disagio e difficoltà nei rapporti interpersonali.

STEP 1	**Anamnesi del vissuto sessuale**	Screening per maschi (m) e femmine (f) HIV+:		- Quanto sei soddisfatto/a della tua attività sessuale? - Hai avuto disturbi sessuali? - Fai prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale? - Utilizzi contraccettivi? - Pensi di farti una famiglia?	
STEP 2	**In presenza di disturbi sessuali**	Qual'è l'esatta natura del problema? In quale fase/i del rapporto sessuale si manifesta il problema ?		1. **Desiderio** - Calo del desiderio sessuale (libido) - Discrepanza del desiderio rispetto al partner - Avversione sessuale 2. **Eccitazione** - Assenza di eccitazione sessuale - Difficoltà/incapacità a raggiungere o sostenere un'erezione sufficiente da consentire il rapporto sessuale (M) – Disfunzione erettile - Problemi nell'erezione notturna (mancante o ridotta) (M) - Difficoltà nella lubrificazione vaginale (F) - Difficoltà nel mantenere l'eccitazione 3. **Orgasmo** - Eiaculazione precoce - Difficoltà/impossibilità nel raggiungere l'orgasmo 4. **Dolore** - Dolori durante l'attività sessuale - Vaginismo/dispareunia - Perdita del desiderio e della soddisfazione sessuale	Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. Un questionario validato nei maschi è l' International Index of erectile function (IIEF-15); nelle femmine il Female sexual function index (FSFI)
STEP 3	**Identificare le cause**	Problemi psicologici e sociali		Stigma, alterazione dell'immagine corporea, depressione, …	Consultare: psicologo
		Problemi relazionali		Paura di infettare il partner HIV negativo, …	
	Comorbosità correlate?	Problematiche biomediche	Comorbosità	Aumentato rischio cardiovascolare, patologie vascolari - Se è presente una risposta sessuale completa con un altro partner, con la masturbazione o notturna, non ci sono fattori organici coinvolti	Consultare: urologo, andrologo, cardiologo
	Farmaci, sostanze stupefacenti, stile di vita correlati?		Farmaci e stile di vita	- Farmaci associati con DS: psicotropi (antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, benzodiazepine), ipolipemizzanti (statine, fibrati), antipertensivi (ACE-inibitori, betablocanti, alfabloccanti), altri (omeprazolo, spironolattone, metoclopramide, finasteride, cimetidina) - L'associazione tra farmaci antiretrovirali e DS è controversa e non sono documentati benefici dallo switch	Consultare: farmacologo clinico
	Segni di ipogonadismo nei M		Ipogonadismo nei M Se uno di questi segni/sintomi è presente, dosare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina	Segni/sintomi da ridotti livelli di testosterone: - Ridotta eccitazione sessuale - Ridotta frequenza di pensieri e fantasie sessuali - Riduzione/assenza di erezioni notturne - Diminuita sensibilità nell'area genitale - Perdita di vitalità - Stanchezza - Ipotonia/ipotrofia muscolare - Sintomi di depressione	Consultare: endocrinologo

- Trattamento dei disturbi sessuali nei maschi con infezione da HIV

TRATTAMENTO DELLA DISFUNZIONE ERETTILE	TRATTAMENTO DELL'EIACULAZIONE PRECOCE
Si basa principalmente sugli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-Is), tra cui sildenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) and vardenafil (Levitra®) [128, 129]. I dosaggi iniziali raccomandati nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con inibitori della proteasi sono: - Sildenafil 25 mg ogni 48 ore - Tadalafil 5 mg come dose iniziale (con un dosaggio non superiore a 10mg in 72 ore) - Vardenafil 2.5 mg come dose massima in 72 ore Dosaggi iniziali più elevati di PDE5-Is di quelli generalmente raccomandati possono essere necessari per i pazienti che assumono etravirina, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa [130]. I tre farmaci sono assunti al bisogno (mezz'ora prima dell'inizio del rapporto sessuale); per tadalafil, nei pazienti che rispondono a una somministrazione al bisogno e che prevedono un uso frequente del farmaco (ad esempio, almeno due volte a settimana), potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi del farmaco [128]. La scelta del trattamento si basa sulla preferenza personale e sull'esperienza clinica.	Farmaci quali inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), antidepressivi triciclici, clomipramina, e anestetici topici sono la base del trattamento dell'eiaculazione precoce, ma possono essere utili anche terapie comportamentali e counselling psico-sessuale. Va ricordato che i livelli di clomipramina (e altri antidepressivi triciclici) possono aumentare con gli inibitori della proteasi per cui devono essere utilizzati i dosaggi più bassi possibili [128, 129]. Dapoxetina, un potente SSRI a breve durata, è il solo farmaco approvato in Europa per il trattamento dell'eiaculazione precoce (da assumere al bisogno) [128]. La frequenza di dosaggio massimo raccomandato è di una volta ogni 24 ore. Valutare i rischi e i benefici riportati dal paziente in seguito all'assunzione del farmaco dopo le prime quattro settimane di trattamento (o dopo 6 dosi) per decidere se è opportuno continuare il trattamento.

- Trattamento dei disturbi sessuali nelle donne con infezione da HIV

Le linee guida per il trattamento della disfunzione sessuale nelle donne non sono ancora state sviluppate nella popolazione generale e i dati disponibili relativamente alla popolazione HIV positiva non sono ancora sufficienti per produrre linee guida specifiche. È consigliata, quindi, la consultazione di endocrinologi, psicologi clinici, cardiologi e farmacologi clinici per la discussione dei casi nel dettaglio.

DEFICIT DI VITAMINA D

L'insufficienza di vitamina D nei pazienti con infezione da HIV ha una prevalenza fino all'80% nelle coorti osservazionali. Tale deficit ormonale è sicuramente associato ad un aumentato rischio di osteoporosi [AI], e con buona probabilità anche a diabete mellito, mortalità, eventi AIDS correlati, allo spessore intima-media carotidea, all'immunoricostituzione, e alla stenosi coronarica silente [BII] [131-137]. Il valore plasmatico ottimale di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] è ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l). In base a tale valore si definisce:

- Deficienza: valori di vitamina D <10 ng/ml (<25 nmol/l);
- Insufficienza: valori di vitamina D fra 10 e 30 ng/ml (25-75 nmol/l) [AII].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I fattori di rischio associati a bassi livelli di vitamina D sono il colore scuro della pelle, il basso introito di vitamina D con la dieta, la mancanza di esposizione al sole, il malassorbimento intestinale, l'obesità, l'insufficienza renale cronica e l'esposizione ad alcuni agenti antiretrovirali. Il ruolo della terapia antiretrovirale in toto o di alcuni specifici farmaci antiretrovirali non è completamente chiarito [AII] [132, 137-139].

- Stima del rischio:

1. Prendere in considerazione la valutazione delle concentrazioni di vitamina D ematiche alla diagnosi di infezione da HIV, prima dell'inizio della terapia antiretrovirale e annualmente se il paziente presenta i fattori di rischio sopraelencati. Data la variazione stagionale dei livelli plasmatici di vitamina D, il dosaggio è da eseguirsi prevalentemente nella stagione invernale e primaverile.
2. I livelli plasmatici di vitamina D sono parte integrante del percorso diagnostico per osteomalacia/osteoporosi e nei pazienti con insufficienza renale cronica.

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. Quando è presente insufficienza di vitamina D è utile un approfondimento diagnostico comprendente il dosaggio di paratormone (PTH), calcio, fosforo e fosfatasi alcalina [BII].

Gestione del paziente a rischio elevato

1. La supplementazione nutrizionale con colecalciferolo è indicata quando il livello plasmatico di 25(OH)D è minore di 30 ng/ml (75 nmol/l) [AI].
2. Alcuni esperti suggeriscono la supplementazione nutrizionale in tutti i soggetti con infezione da HIV, senza necessità di eseguire la valutazione dei livelli plasmatici [BIII].
3. Quando è presente deficienza di vitamina D è consigliato eseguire un carico iniziale poi una terapia di mantenimento. Quando è presente insufficienza di vitamina D è consigliato, in base al valore riscontrato, valutare se sia sufficiente unicamente eseguire una terapia di mantenimento. Nonostante siano stati proposti vari regimi terapeutici, la dose di carico può essere eseguita con due boli consecutivi di colecalciferolo per os da 300.000 UI e la dose di mantenimento con colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. 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, se possibile è opportuno riverificare i livelli plasmatici dopo 6 mesi dalla supplementazione. La stima della dose terapeutica cumulativa e di quella di mantenimento in funzione dei livelli di 25(OH)D può essere calcolata dalla seguente Tabella:

VALORE BASALE DI 25(OH)D	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA	DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO
<10 mg/mL o 25 nmol/l	900.000 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

Nei soggetti avitaminosici giovani si consiglia di eseguire la dose di carico somministrando due dosi da 300.000 UI a distanza di qualche giorno l'una dall'altra, seguite da un'ulteriore dose da 300.000 dopo circa un mese [140].

4. 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.
5. L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con Tenofovir [138, 141]. Questa perdita di fosforo causata da 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 [BII].
6. La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata a una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito [BII] [134, 136].

Tabella di sintesi della prevenzione e gestione del paziente a rischio per deficit di Vitamina D in corso di infezione da HIV

PREVENZIONE	GESTIONE
I fattori associati con bassi livelli di vitamina D sono il colore scuro della pelle, il basso introito di vitamina D con la dieta, la mancanza di esposizione al sole, il malassorbimento intestinale, l'obesità, l'insufficienza renale cronica e l'esposizione ad alcuni agenti antiretrovirali. Il ruolo della terapia antiretrovirale in toto o di alcuni specifici farmaci antiretrovirali non è completamente chiarito. I livelli plasmatici di vitamina D sono parte integrante del percorso diagnostico per osteomalacia/osteoporosi e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Quando è presente insufficienza di vitamina D è utile un approfondimento diagnostico comprendente il dosaggio di paratormone (PTH), calcio, fosforo e fosfatasi alcalina.	La supplementazione nutrizionale con colecalciferolo è indicata quando il livello plasmatico 25(OH)D è minore di 30 ng/ml (75 nmol/l). L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con tenofovir. Questa perdita di fosforo causata da 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. Alcuni esperti suggeriscono la supplementazione nutrizionale a tutti i soggetti con infezione da HIV, senza necessità di eseguire la valutazione dei livelli plasmatici. Quando è presente deficienza di vitamina D è consigliato eseguire un carico iniziale poi una terapia di mantenimento. Quando è presente insufficienza di vitamina D è consigliato in base al valore riscontrato, valutare se sia sufficiente unicamente eseguire una terapia di mantenimento. Nonostante siano stati proposti vari regimi terapeutici, la dose di carico può essere eseguita con due boli consecutivi di colecalciferolo per os da 300.000 UI e la dose di mantenimento con colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. In caso di basso introito di calcio con la dieta è indicata una supplementazione nutrizionale dello stesso. La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata a una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito.

Di seguito alcune abbreviazioni utilizzate:

ALT = alanina amminotransferasi
aMDRD = formula MDRD semplificata
AST = aspartato transaminasi
c-HDL = colesterolo delle lipoproteine ad alta densità
c-LDL = colesterolo delle lipoproteine a bassa densità
CT = colesterolemia totale
DXA = densitometria ossea a doppio raggio X
ECG = elettrocardiogramma
FRAX® = Fracture Risk Assessment Tool (algoritmo/procedura per la stima del rischio di frattura)
MCV = malattia cardiovascolare
TG = trigliceridi
GFR = filtrato glomerulare
eGFR = stima del filtrato glomerulare con algoritmo elettronico
NRTI: Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
AZT/ZDV: zidovudina
d4T: stavudina
ddI: didanosina
3TC: lamivudina
FTC: emtricitabina
ABC: abacavir
TDF: tenofovir
NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
EFV: efavirenz
NVP: nevirapina
ETV: etravirina
RPV: rilpivirina
IP: Inibitori della proteasi
IDV: indinavir
SQV: saquinavir
LPV: lopinavir
FPV: fosamprenavir
ATV: atazanavir
DRV: darunavir
TPV: tipranavir
Inibitori della fusione
ENF: enfuvirtide
Inibitori della integrasi
RAL: raltegravir
Inibitori del CCR5
MVC: maraviroc

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

Disturbi Neurocognitivi

L'esito clinico e la qualità della vita delle persone con infezione da HIV possono essere profondamente influenzati dalla presenza di disturbi neurocognitivi, siano essi conseguenza di un danno da 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.

HIV non infetta direttamente i neuroni, ma l'infezione e la conseguente attivazione dei macrofagi del SNC, le cellule bersaglio in questo tessuto, può innescare una cascata di eventi, tra cui la produzione di molecole infiammatorie e neurotossiche che possono portare a disfunzione, degenerazione e morte neuronale [1]. Il corrispettivo clinico di questi eventi è rappresentato da un disturbo neurocognitivo che, nelle forme più gravi, si manifesta con un quadro di demenza (HAD, *HIV-associated dementia*) [2]. Recentemente è stata proposta una classificazione di queste forme in base alla gravità del deficit, stabilita mediante esame neuropsicologico (Tabella 1) [3].

Tabella 1 - Classificazione dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

	ALTERAZIONE ACQUISITA IN ≥2 AREE COGNITIVE DOCUMENTATA DA ESAME NP	**INTERFERENZA CON LA VITA QUOTIDIANA**
Deficit Neurocognitivo Asintomatico (ANI)	Presente	No
Disturbo Neurocognitivo Lieve (MND)	Presente	Lieve
Demenza HIV-associata (HAD)	Presente	Grave
HAND: *HIV-associated Neurocognitive Disorders*; ANI: *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*; MND: *Mild Neurocognitive Disorder*; HAD: *HIV-Associated Dementia*; Esame NP: Esame Neuropsicologico		

Mentre l'incidenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) [4], la prevalenza generale dei disturbi neurocognitivi è stabile o in aumento, verosimilmente in relazione all'aumento nel tempo di nuovi casi incidenti e della sopravvivenza dell'infezione da HIV, interessando il 25-50% dei pazienti [5-8]. In una recente survey italiana di 1888 pazienti è stata osservata, dopo l'esclusione di 469 pazienti con fattori confondenti gravi (vedi sotto), una prevalenza del 41% di tutte le forme di HAND, e del 26% delle forme sintomatiche (MND e HAD) [9].

HAND è associata a diversi *fattori di rischio*, tra cui:

- Un nadir di CD4+ < 200 cellule/μL;
- L'età superiore ai 50 anni;
- I fattori di rischio cardiovascolare e/o alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico;
- La confezione con HCV [3, 5, 6];
- Replicazione plasmatica di HIV [10,11]

Vi sono tuttavia, nel paziente con infezione da HIV, delle *condizioni/comorbosità* di per sé potenzialmente associate a disturbo neurocognitivo, *che possono contribuire o sostenere totalmente il deficit cognitivo, e confondere la diagnosi di HAND*:

- Depressione;
- Disturbi d'ansia;
- Psicosi e altre patologie psichiatriche;
- Uso attuale o anamnestico di sostanze psicoattive/psicotrope (cocaina, metanfetamine, oppioidi);
- Abuso di psicofarmaci;
- Etilismo;
- Demenze vascolari e ischemiche;
- Malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative;
- Infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti;
- Encefalopatie dismetaboliche;
- Cirrosi epatica;
- Coinfezione con HCV;
- Traumi cranici o altre patologie neurologiche.

E' dunque fondamentale distinguere la causa principale del disturbo neurocognitivo, per intervenire, dove possibile, con terapie adeguate.

A questo proposito, una potenziale causa di compromissione neurologica e/o cognitiva è rappresentata dal cosiddetto '*CSF escape'*, definito dalla presenza, in pazienti in terapia stabile da diversi mesi, di una carica virale rilevabile nel liquor a fronte di una viremia plasmatica soppressa, oppure di livelli di replicazione virale nel liquor superiore di almeno un logaritmo rispetto al plasma.

Questa condizione implica la presenza di una replicazione virale "compartimentalizzata" nel SNC ed è importante clinicamente perché può essere la causa di malattia neurologica anche grave ("CSF escape sintomatico"). Il CSF escape "sintomatico" è più frequentemente caratterizzato da un esordio acuto di sintomi neurologici (comprendenti sintomi e segni focali, problemi cognitivi, cefalea) e dalla presenza di pleocitosi liquorale, come osservato nei quadri di meningite, encefalite o meningoencefalite in corso di sindrome retrovirale acuta. La presentazione radiologica alla RMN è variabile a seconda dei casi, ma è spesso caratterizzata dalla presenza di lesioni focali o diffuse nel parenchima cerebrale. Queste forme sono frequentemente associate alla presenza nel liquor di mutazioni associate a farmacoresistenza e la conseguente ottimizzazione della ART in base al profilo di resistenze è generalmente seguito da guarigione clinica e soppressione della replicazione virale liquorale. Il *CSF escape* è associato ad un basso nadir di cellule CD4+, ad una terapia antiretrovirale di lunga durata, ad una storia di multi trattamento e multi resistenze e/o bassa aderenza [12,13].

Non necessariamente, tuttavia il *CSF escape* si accompagna a problemi neurologici o cognitivi; di fatto sono stati osservati casi di *CSF escape* nel 6-25% di soggetti asintomatici [14-16] D'altra parte, i problemi cognitivi sono infrequenti nel *CSF escape*, riconoscendo una genesi più complessa e probabilmente multifattoriale. E' stata recentemente riportata la possibilità *CSF viral blips* ovvero di occasionali cariche virali liquorali al di sopra del limite di rilevabilità in pazienti neurologicamente stabili [15].

Disturbi Psichiatrici

I disturbi psichiatrici nelle persone con infezione da HIV ricoprono un'importanza particolare, a causa della loro elevata frequenza, del loro contributo nel causare problemi cognitivi e dell'effetto confondente nella diagnosi di HAND.

Nei soggetti con infezione da HIV la *depressione* ha una prevalenza del 36-45% [17, 18]. Questa condizione si caratterizza per la concomitante presenza di sintomi di natura psicologica (tristezza, disperazione, apatia, perdita di progettualità, lamentele sociali/lavorative/relazionali), della sfera psicomotoria (rallentamento, irrequietezza) e di natura psicosomatica (insonnia o ipersonnia, perdita di peso). Si può manifestare come singolo episodio transitorio o configurarsi come un vero e proprio

disturbo. Alcuni studi hanno dimostrato che la depressione nei pazienti con infezione da HIV è un fattore di rischio per suicidio [19].

Anche *l'ansia* è una condizione frequente nelle persone sieropositive, con una prevalenza del 38% [20]. Per ansia s'intende uno stato psicologico caratterizzato da iperattività del sistema nervoso autonomo, con accorciamento del respiro (fame d'aria), affanno, palpitazioni, sudorazione, secchezza delle fauci, ma anche disturbi gastrointestinali e pollachiuria, che tendono a persistere nel tempo. Esistono due tipi di ansia: una "fisiologica" o "contestuale", ed una "patologica". In quest'ultimo caso, la sintomatologia ansiosa è dominata dalla presenza di agitazione e preoccupazioni eccessive e dalla difficoltà a controllarle, con la conseguente impossibilità ad affrontare i propri impegni con la serenità necessaria.

I *quadri psicotici* si caratterizzano principalmente per la ridotta efficacia o completa scomparsa dell'esame di realtà, cioè della capacità di saper distinguere cosa pertiene alla realtà esterna e cosa invece origina dalla propria mente. Questi quadri comprendono allucinazioni uditive, tattili, olfattive o, più raramente, visive; deliri, cioè alterazioni del pensiero con perdita della capacità di critica verso il contenuto del pensiero delirante; distorsioni del pensiero, con perdita di coerenza nel flusso del pensiero e nell'eloquio, fino a comunicazioni confuse, incoerenti o inefficaci.

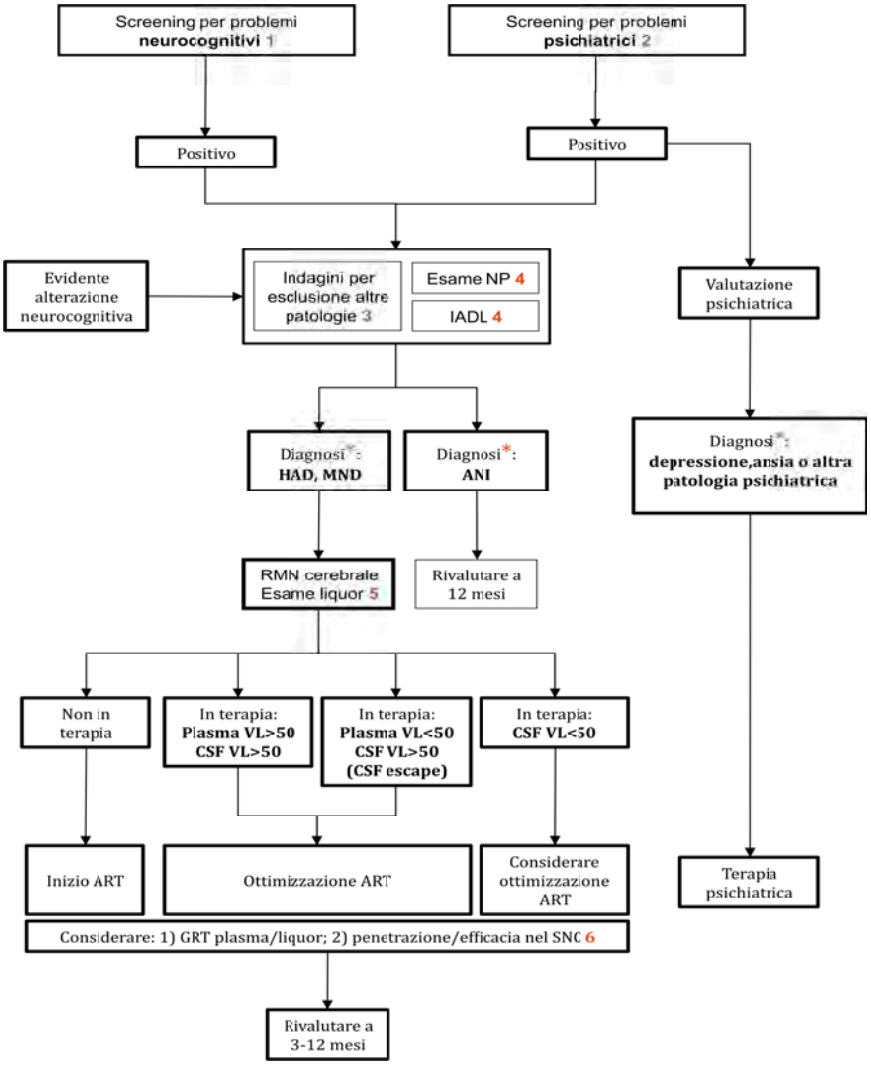
Spesso è difficile differenziare i sintomi dell'ansia, della depressione o di altri disturbi psichici dai sintomi neurocognitivi HIV-correlati. La depressione e l'ansia sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione e concentrazione e disturbi della memoria (prevalenti nella depressione), e disturbi della vigilanza (irrequietezza, irritabilità, sensazione di essere sul "filo del rasoio", improvvisi sussulti, prevalenti nell'ansia), suggerendo che queste condizioni stesse rappresentino sia un fattore di rischio per HAND, che una comorbosità associata e potenzialmente causalmente correlata. Di fatto, diversi studi hanno evidenziato il rapporto tra depressione e degenerazione corticale [21-23] e tra depressione e disturbi neuropsicologici [24,25].

In questo contesto, è dunque fondamentale riconoscere il disturbo psichiatrico per l'avvio di un approfondimento di tipo specialistico ed un'eventuale terapia e, nei pazienti con deficit neurocognitivo, per valutarne un'eventuale ruolo eziologico.

Diagnosi dei disordini neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

Per il riconoscimento e l'inquadramento dei disordini neurocognitivi si consiglia l'uso mirato di una serie di strumenti diagnostici (Figura 1 e Tabella 2).

Figura 1- Algoritmo per la diagnosi, terapia e monitoraggio dei disturbi cognitivi HIV-correlati (HAND)



Note alla Figura 1:

Legenda sigle - IHDS: *International HIV Dementia Scale*; MMSE: *Mini Mental State Examination*; IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*; Esame NP: Esame Neuropsicologico; RMN: Risonanza Magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto.

1.**Screening neurocognitivo: strumenti**

a. Test delle 3 domande (vedi allegato); b. IDHS (vedi allegato)

2. Screening psichiatrico: strumenti

a. Anamnesi mirata per pregressi episodi psichiatrici o assunzione di farmaci psichiatrici; b. Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9)(vedi allegato); c. Generalized Anxiety Disorder (GAD) (vedi allegato).

3. Indagini per altre patologie: strumenti

Anamnesi, esame obiettivo generale e neurologico, esami ematici, eventualmente RMN e puntura lombare. L'obiettivo è di escludere potenziali cause di deficit neuro cognitivo (abuso attuale o pregresso di stupefacenti, psicofarmaci o alcool, demenza cerebrovascolare, malattia di Alzheimer o altre malattie neurodegenerative, infezioni o tumori del SNC attuali o pregresse, encefalopatia metabolica, cirrosi, traumi o altre patologie del SNC).

4. Test neuropsicologici (vedi allegato), IADL (vedi allegato)

5. **RMN e puntura lombare**

Se non già effettuate per escludere altre patologie. A questo livello l'esame del liquor è indicato per studiare la presenza di HIV-RNA (contemporaneamente alla valutazione su plasma) e di farmacoresistenza. La puntura lombare è indicata nei pazienti con HAD e MND [AII] e da considerare anche nei pazienti con ANI e fattori di rischio per *CSF escape* o discordanza virologica con VL liquor > VL plasma (nadir CD4+ < 200/µL; terapia antiretrovirale di lunga durata, storia di multi fallimento e/o multi resistenza e/o bassa aderenza alla terapia) [BII]. In caso di *CSF escape*, considerare le opzioni raccomandate nei pazienti con MND o HAD [BIII]

6**. Farmaci consigliati per elevata penetrazione/efficacia**.

Per la scelta di farmaci ad elevate penetrazione ed efficacia nel SNC si consiglia di utilizzare i farmaci aventi un punteggio di 4 o di 3 nel *Central nervous system Penetration Effectiveness* – CPE Score [68] [vedi in seguito]

* Nel caso le indagini risultassero negative per disturbi cognitivi o psichiatrici, si raccomanda la rivalutazione a 6-12 mesi

Tabella 2 - Percorso diagnostico per la diagnosi dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

LIVELLO	ESAME/I	OBIETTIVO/I	POPOLAZIONE
1a	Test di screening neurocognitivi	Individuazione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi	Tutti [AIII]
2c	Altri accertamenti (Esami di laboratorio e strumentali; Esame neurologico; Valutazione psichiatrica*; RMN encefalo**; Esame del liquor**) * Se screening positivo per patologie psichiatriche ** Se MND o HAD	Esclusione altre patologie Insieme a test NP e IADL: diagnosi di HAND	Pazienti con anamnesi suggestiva o test di screening positivo e/o alterazione funzionale [AII]
2a	Esame NP	Individuazione pazienti con disturbi neuro cognitivi. Insieme a IADL e esami per escludere altre patologie: diagnosi di HAND e definizione della sua gravità	Pazienti con anamnesi suggestiva o test di screening positivo [AII]
2b	Questionario IADL	Valutazione impatto funzionale dei disturbi neurocognitivi Insieme a test NP e esami per escludere altre patologie: diagnosi di HAND e definizione della sua gravità	Pazienti con anamnesi suggestiva o test di screening positivo e/o esame NP alterato [AII]
3c	Esame del liquor	Esclusione altre patologie Valutazione HIV-RNA, GRT	Pazienti con HAD o MND [AII]. Da considerare nei pazienti con ANI e fattori di rischio per "*CSF escape*" [BII]
GRT: *Genotypic Resistance Test*			

1. Test di screening

Come primo livello di indagine, si raccomanda di valutare, in tutti i pazienti con infezione da HIV, l'eventuale presenza di disturbi neurocognitivi, mediante test di screening semplici e somministrabili velocemente (3-10 minuti) da personale medico o paramedico anche non specialistico. A questo scopo si consigliano la somministrazione di 3 semplici domande [8] e/o *l'International HIV Dementia Scale* (IHDS) [26] (vedi allegati).

Le "3 domande" esplorano le capacità mnemoniche, di concentrazione e di attenzione, e consentono un

approccio veloce e semplice, potendo così essere utilizzate dal medico infettivologo durante la visita ambulatoriale. La loro utilità tuttavia, è limitata per definizione all'identificazione delle forme sintomatiche. Un possibile limite di questo approccio è inoltre rappresentato dalla possibilità di non identificare le forme più gravi, frequentemente associate ad una scarsa coscienza del disturbo esistente. In un'analisi di 100 pazienti trattati con viremia soppressa, la sensibilità delle "3 domande" per la diagnosi delle forme sintomatiche di HAND (MND e HAD) è risultata del 98% [8]. Più recentemente, uno studio condotto mediante autosomministrazione di un questionario contenente alcune domande simili alle "3 domande"(PAOFI=Patient's Assessment of Own Functioning Inventory [27]) in una popolazione più ampia ed eterogenea, ha mostrato una sensibilità del 52% per le stesse forme [28].

L'IHDS è stata sviluppata sulla base dell'*HIV Dementia Scale* (HDS) [29] per superare problemi linguistici e culturali e si è dimostrata utile anche in paesi non anglosassoni [30]. Una recente metanalisi ha mostrato un valore aggregato di sensibilità del 72% e di specificità del 57% dell'IDHS per le forme gravi di demenza (corrispondenti ad HAD o ad ADC di grado 1-4-REF), e una sensibilità del 63% e specificità del 64% nelle forme moderate o gravi (inclusive anche delle forme MND, MCMD - REF-, o ADC di grado 0.5 -REF) [31]. Anche questo test, quindi, non sembra essere ottimale nell'identificare le forme sintomatiche.

Sono in studio ulteriori test di screening che consentano di ottenere una sensibilità più elevata per HAND, a fronte di una semplicità e rapidità di somministrazione. In ogni caso, è importante sottolineare che nessuno di questi test può sostituire un esame neuropsicologico (NP) completo, che è indispensabile, insieme alla valutazione psichiatrica e agli altri accertamenti volti ad escludere altre patologie, per porre una diagnosi di HAND.

2. Valutazione psichiatrica

Si raccomanda inoltre, a questo livello, anche la valutazione della presenza di eventuali disturbi psichiatrici mediante test di screening ad hoc. A questo scopo si suggeriscono due test semplici e velocemente somministrabili (5-7 min) da personale medico anche non specialistico: il Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9) e il Generalized Anxiety Disorder (GAD) (vedi allegati). Il PHQ-9, i cui 9 item si basano sui 9 criteri DSM-IV per i disturbi dell'umore, è uno strumento per identificare la presenza di un'eventuale depressione, mentre il GAD-7 comprende 7 domande generali sulla sintomatologia ansiosa. Entrambi i test sono validati sulla popolazione generale [32,33] e non necessitano di permessi per l'utilizzo. L'esito positivo di questi test rappresenta l'indicazione ad un approfondimento specialistico psichiatrico. Poiché PHQ-9 e GAD-7 indagano lo stato attuale del paziente (ultime due settimane), alla loro somministrazione va aggiunto un approfondimento anamnestico per identificare pregresse condizioni psichiatriche di natura ansiosa o depressiva, eventuali tentati suicidi, o abuso di sostanze, tutte condizioni che rappresentano un fattore di rischio per patologie psichiatriche. Di rilevanza clinica è anche l'eventuale presenza di familiarità psichiatrica che, in soggetti con anamnesi e sintomatologia negativa, rappresenta l'indicazione per un monitoraggio per eventuali esordi futuri.

Si raccomanda inoltre di accelerare l'approfondimento psichiatrico specialistico in caso di risposta positiva anche ad una sola delle tre domande consigliate per lo screening neurocognitivo. Queste infatti rappresentano un riferimento importante anche per rilevare la possibile presenza di sindromi psichiatriche. In quest'ottica, l'approfondimento da parte dello specialista psichiatra precederebbe, come percorso alternativo, l'esecuzione dei test neuropsicologici: l'esclusione di quadri psicopatologici o il permanere del dubbio diagnostico tra problema cognitivo o psichiatrico delegherebbe quindi allo stesso psichiatra la richiesta di un approfondimento neurologico con eventuale valutazione testale neuropsicologica.

3. Test neuropsicologici

L'esame NP è lo strumento di secondo livello che consente di confermare il decadimento cognitivo, definirne profilo e gravità, e controllarne l'evoluzione nel tempo. Questo esame deve comprendere una batteria di test che esplori diverse aree cognitive coinvolte nell'infezione da HIV del SNC (esempi di test NP in allegato) [3]. La durata è variabile (30-60 minuti) e sia la somministrazione che l'interpretazione delle prestazioni ottenute richiedono un training specifico da parte dell'operatore, generalmente un neuropsicologo. L'esame NP non consente di determinare la causa del *deficit* cognitivo, tuttavia la tipologia delle alterazioni riscontrate possono orientare verso una compromissione prevalente delle strutture corticali o sottocorticali, in quest'ultimo caso compatibile con forme HIV-correlate e/o vascolari (le alterazioni caratteristiche nelle forme corticali o sottocorticali sono presentate in allegato). Per ottenere una diagnosi di HAND, l'esame NP va integrato a strumenti di misura dell'indipendenza funzionale nelle attività della vita quotidiana come la scala IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) (in allegato scala modificata) [3, 34-36] e ad esami volti ad escludere eventuali altre patologie potenzialmente in grado di sostenere il quadro clinico. Pertanto, in presenza di disturbi neurocognitivi, è indicato procedere verso ulteriori accertamenti, comprendenti una valutazione neurologica, una valutazione psichiatrica (se i test di screening risultano positivi per patologie psichiatriche), l'esecuzione di esami ematici, e, almeno nelle forme sintomatiche (MND e HAD), di una risonanza magnetica dell'encefalo (RMN) e dell'esame del liquor cerebrospinale.

4. Accertamenti per escludere altre patologie

Questi ultimi accertamenti, inoltre, possono fornire informazioni utili per confermare e caratterizzare le forme di HAND. In pazienti con HAND, la RMN può evidenziare quadri di atrofia cerebrale, corticale o sottocorticale, e/o di alterazioni di segnale delle sostanza bianca [37, 38]. Per quanto riguarda l'esame del liquor, non esiste un profilo patognomonico di HAND, tuttavia le forme più gravi, o HAD, sono accompagnate, nei pazienti non in terapia antiretrovirale, da elevati livelli liquorali sia di HIV-RNA [39-41], che di marcatori di immunoattivazione, come la neopterina o MCP-1 (*Macrophage Chemoattractant Protein-1*) [42] e di danno neuronale, come NFL (*Neurofilament Light Chain*)[43, 44]. I profili neuroradiologici e liquorali di MND e ANI non sono ancora stati caratterizzati.

Non è raccomandato un ordine temporale preciso per l'esecuzione degli accertamenti necessari per la diagnosi di HAND: i test neurocognitivi, le scale di valutazione e gli esami per escludere altre patologie. La priorità di uno sugli altri approcci può ragionevolmente dipendere dal caso individuale e dall'accessibilità ai test e dalle risorse disponibili nei diversi contesti operativi. Una frequente difficoltà nell'utilizzo dei test neurocognitivi è rappresentata alla mancanza di personale specialistico per la loro somministrazione. Un altro problema deriva dalla necessità di utilizzare test validati sulla popolazione italiana, e per cui siano disponibili le tabelle normative per l'interpretazione; non tutti i test utilizzati in studi internazionali sono infatti utilizzabili in Italia. Per ovviare in parte a questi problemi sono state proposte batterie relativamente semplici, come per esempio batterie somministrabili mediante utilizzo del computer, che non richiedono l'intervento di personale specializzato e non prevedono l'utilizzo del linguaggio, minimizzandone le difficoltà interpretative [45]. Infine è importante ricordare come i test, se somministrati a breve distanza tra loro, possono produrre risultati non affidabili, a causa del cosiddetto *learning* or *practice effect* [46, 47]. Questo effetto è più evidente per alcuni test rispetto ad altri, è tuttavia consigliato non ripetere queste valutazioni a meno di 6 mesi di distanza.

Trattamento dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

Oltre a ridurre l'incidenza dei disordini neurologici HIV-correlati, cART è efficace nel migliorare la performance neurocognitiva [48-51] e nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione e di danno neuronale [39, 52-55]. L'inizio della terapia antiretrovirale è quindi fortemente raccomandato in caso di HAD o MND [AII], e può essere considerato in pazienti con ANI,

indipendentemente dalla presenza di altre indicazioni per l'inizio della terapia [BII]. Va ricordato che, a causa della presenza delle barriere cerebrali e delle particolari cellule bersaglio del virus nel SNC, i macrofagi, il SNC può rappresentare un *reservoir* per HIV [1]. La riduzione dei livelli di HIV RNA liquorale indotta da cART nei pazienti con significativa replicazione nei macrofagi cerebrali (spesso associata a sintomi neurocognitivi), risulta dal duplice effetto della terapia a livello sistemico e nel SNC [54-56]. E' quindi fondamentale, perché cART sia efficace nel SNC, che i farmaci antiretrovirali (ARV) superino le barriere cerebrali e raggiungano concentrazioni adeguate a inibire la replicazione virale nei macrofagi tissutali. I farmaci ARV si differenziano in termini di penetrazione e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilicità, legame con le proteine, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi [57-60]. Tuttavia, la reale efficacia clinica o virologica dei singoli farmaci è stata valutata solo in rari studi di monoterapia (AZT, ddI, lopinavir/r, atazanavir/r) [61-65] o in studi di "sottrazione" nel contesto di regimi di combinazione (d4T) [66].

E' stato proposto, per definire l'efficacia di una combinazione di farmaci ARV nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS penetration-effectiveness score*)(Tabella 3)[58, 67]. Questo score viene calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Alti livelli di *CPE score* sono risultati associati ad una minore rilevazione di HIV-RNA nel liquor e ad un più importante miglioramento neurocognitivo nel tempo [58, 68].

Tabella 3 - CPE score (CNS penetration-effectiveness score)

CENTRAL NERVOUS SYSTEM PENETRATION EFFECTIVENESS **CPE SCORE (LETENDRE S et al, CROI 2010)**				
	4	**3**	**2**	**1**
NRTI	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina Stavudina	Tenofovir Zalcitabina
NNRTI	Nevirapina	Efavirenz Delavirdina	Etravirina	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r Indinavir	Atazanavir/r Fosamprenavir Atazanavir	Saquinavir/r Tipranavir/r Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Inibitori dell'ingresso/ fusione		Maraviroc		Enfuvirtide
Inibitori dell'integrasi		Raltegravir		

Si ritiene che la classificazione dei farmaci in diversi gruppi a seconda della penetrazione/efficacia nel SNC, utilizzata nel CPE score, possa essere utile nell'impostazione di una terapia ARV [54]. In particolare, nelle situazioni in cui si desidera ottenere un'elevata penetrazione/efficacia della terapia ARV nel SNC, si raccomanda l'utilizzo dei farmaci con punteggio di 4 o 3. In merito all'utilizzo di un CPE composito (ricavato dalla somma dei punteggi dei farmaci della combinazione), vi sono dati che indicano una maggiore neuroprotezione da parte di regimi con score compositi tra 6 e 8 [69,70]. Tuttavia non è stato validato con sicurezza un cut-off di CPE score associato a una minore prevalenza di replicazione liquorale o di alterazioni neurocognitive [71-73]. Inoltre, lo score composito è ≥ 6 per la maggior parte dei regimi correntemente utilizzati, mentre non è stato validato con regimi terapeutici a meno di tre farmaci. In ogni caso, consigliamo un uso prudente di questa classificazione, ed in associazione ad altri strumenti e parametri di valutazione. E' importante infatti considerare: a) che i punteggi di penetrazione-efficacia non sono stati attribuiti, perché non attuabile, utilizzando gli stessi criteri per tutti i farmaci [55]; b) che vi sono verosimilmente altri fattori che influenzano la risposta alla cART nel SNC, tra cui l'entità dell'infezione produttiva del SNC; la potenziale presenza di varianti virali resistenti, che necessitano concentrazioni inibitorie di farmaci ARV più elevate rispetto a varianti

wild-type, non sempre raggiungibili nel compartimento intratecale [12]; lo stato di permeabilità delle barriere cerebrali [74,75]; la possibile neurotossicità dei farmaci stessi [76]; c) che questa classificazione rappresenta uno strumento dinamico, soggetto a variazioni continue derivanti dall'evoluzione naturale delle conoscenze e dello sviluppo di nuove molecole.

Considerando i limiti delle attuali conoscenze sui meccanismi di funzionamento dei farmaci ARV nell'infezione da HIV del SNC, e la complessità dei possibili scenari di intervento, si propone, per il trattamento di HAND, l'approccio ragionato riportato in Figura 1 e la seguente Tabella 4:

Tabella 4 – Scelta della terapia antiretrovirale in pazienti con HAND in base ai risultati dell'esame del liquor

	SCENARIO CLINICO E POSSIBILI BASI BIOLOGICHE	**TERAPIA ARV ***
Non in terapia ARV	Possibile infezione produttiva del SNC.	Nei pazienti con HAD e MND, utilizzo di regimi di terapia ARV con 3 farmaci, tenendo conto del GRT sul plasma e, se effettuato, su liquor, e comprendente 3 o comunque il maggior numero possibile di farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC [AII] . Nei pazienti con ANI non esistono al momento dati per suggerire criteri di impiego dei regimi diversi da quelli generali. I pazienti con ANI e discordanza virologica con VL liquor > VL plasma potrebbero beneficiare di una terapia antiretrovirale comprendente farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC [BIII].
In terapia ARV in fallimento terapeutico (plasma VL > 50 copie/mL)	a. HIV RNA liquor > 50 copie/mL: possibile infezione produttiva del SNC. b. HIV-RNA liquor < 50 copie/mL: possibile replicazione di HIV nel SNC a bassa carica o presenza di danno cronico al SNC o di altre patologie	Nei pazienti con HAD o NMD, modificazione ART in base a GRT su plasma (a, b) e sul liquor (a), verso terapia superiore o almeno equivalente alla terapia in corso in termini di penetrazione ed efficacia nel SNC [BII]. Nei pazienti con ANI, utilizzo dei criteri generali di gestione del fallimento virologico.
In terapia ARV con viremia soppressa (plasma VL < 50 copie/mL)	HIV-RNA liquor > 50 copie/mL: infezione produttiva del SNC conseguente a replicazione virale compartimentalizzata ("CSF escape"). Possibile conseguenza di resistenze nel liquor e/o scarsa penetrazione/efficacia di ART nel SNC. b. HIV-RNA liquor < 50 copie/mL: possibile replicazione di HIV a bassa carica o presenza di danno cronico al SNC o di altre patologie.	Nei pazienti con HAD e MND, modificazione o potenziamento ART in base a GRT su liquor e precedenti test su plasma privilegiando farmaci con elevata penetrazione ed efficacia nel SNC (a) [AII]. I casi con ANI e "*CSF escape*" potrebbero beneficiare di una terapia antiretrovirale comprendente farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC [BIII].
* Per farmaci ad alta penetrazione ed efficacia nel SNC si intendono i farmaci con punteggio 3 o 4 in Tabella 3		

Prevenzione dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND) sintomatici (MND, HAD)

In assenza delle forme sintomatiche di MND o HAD è importante attuare strategie efficaci per la loro prevenzione. E' indicato, nei pazienti con ANI, effettuare un attento monitoraggio neurocognitivo con esame NP e IADL ogni 12 mesi per valutare un'eventuale evoluzione verso MND [AII]. E' inoltre indicato, nei pazienti senza alterazioni cognitive, ma con fattori di rischio per HAND (nadir CD4+ < 200 cellule/μL, età >50 anni, problemi metabolici, coinfezione con HCV), la rivalutazione ogni 12 mesi, mediante test di screening [AII]. Nei pazienti senza alterazioni cognitive e senza fattori di rischio si consiglia la rivalutazione mediante test neurocognitivi ogni 2-3 anni [AII]. Nei pazienti con ANI e fattori di rischio per *CSF escape* o discordanza virologica con VL liquor > VL plasma (nadir CD4+ < 200/μL; terapia antiretrovirale di lunga durata, storia di multi-fallimento e/o multi resistenza e/o bassa aderenza alla terapia), va considerata l'esecuzione di puntura lombare [BII]. I casi con "CSF escape" potrebbero infatti beneficiare di una terapia antiretrovirale comprendente farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC [BIII].

Monitoraggio dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND) sintomatici (MND, HAD)

I benefici di cART in pazienti con disturbi neurocognitivi sono variabili sia nella risposta ai test NP [77], che nella risposta virologica liquorale [53-54,56, 78]. In alcuni pazienti in terapia i deficit possono comparire malgrado la soppressione virologica nel plasma, o persistere nel tempo, anche con fluttuazioni di intensità [3, 6, 79-80]. Si consiglia, nel paziente con alterazioni cognitive sintomatiche (MND o HAD), la rivalutazione ogni 6-12 mesi mediante esame NP, fino a miglioramento o stabilizzazione (Figura 1 e seguente Tabella 5). I pazienti con ANI che iniziano la terapia in rapporto alla presenza del deficit cognitivo possono essere considerati, ai fini del monitoraggio, alla stregua dei pazienti con alterazioni cognitive sintomatiche (MND o HAD) [BIII].

Tabella 5 - Monitoraggio dell'efficacia della terapia antiretrovirale nei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND) sintomatici (MND, HAD)

LIVELLO	SCENARIO	OBIETTIVO	ESAMI
1	Pazienti con MND o HAD che hanno iniziato o modificato cART	Prima valutazione di efficacia della (nuova) terapia sul disturbo neuro-cognitivo	Esame NP dopo 6-12 mesi: [AII]
2a	Pazienti con MND o HAD che hanno mostrato una remissione dei disturbi cognitivi	Monitoraggio efficacia cART sul disturbo neuro-cognitivo	Esame NP ogni 12 mesi: [AII]
2b	Pazienti con MND o HAD che non hanno mostrato una remissione dei disturbi cognitivi	Ricerca di mancata soppressione virologica nel SNC Esclusione altre cause di disturbi neurocognitivi	Esame neurologico [AII] RMN encefalo [AII] Esame del liquor (HAD e MND) con esami per esclusione altre patologie [AII], HIV RNA [AII], GRT [AII] Esame NP dopo 6-12 mesi: esame NP [AII]

Disturbi neurocognitivi e aderenza alla terapia antiretrovirale

I disturbi neurocognitivi e psichiatrici sono associati a ridotta aderenza a cART [81-83] - con regimi complessi associati ad aderenza significativamente peggiore - sia per la ridotta consapevolezza dell'importanza della terapia, sia per sfiducia e demotivazione. Si raccomandano, in tutti i pazienti, sia la ricerca di disturbi neurocognitivi [AIII] che la diagnosi di comorbilità psichiatriche e il loro trattamento, dove necessario [AIII]. Nei pazienti con disturbi cognitivi è raccomandato un accurato monitoraggio dell'aderenza [AIII], ed è consigliato, compatibilmente con gli altri criteri di scelta dei farmaci e dei regimi, l'impiego di terapie semplici [BIII].

Effetti collaterali al SNC dei farmaci antiretrovirali

L'uso di EFV, pur in misura non univoca, è stato associato ad un'aumentata frequenza degli effetti collaterali al SNC in pazienti con comorbilità psichiatrica [84]. E' quindi consigliato valutare la presenza di tali fattori di rischio prima di prescrivere EFV e valutarne il rapporto rischio-beneficio [BIII].

Alcune recenti osservazioni in vitro [85-86] o in vivo [87-88] suggeriscono una potenziale tossicità neurologica di diversi farmaci antiretrovirali. Sono tuttavia necessarie ulteriori evidenze per raccomandare un atteggiamento terapeutico o preventivo nei confronti della potenziale tossicità dei famaci antiretrovirali nel SNC.

Interazioni con altri farmaci a uso psichiatrico o neurologico

Vi sono diverse 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. E' importante valutare, al momento dell'istituzione di ART o di una terapia con farmaci ad uso psichiatrico o neurologico, le possibili interazioni ed eventuali aggiustamenti dei dosaggi [AIII]. *Si consiglia*, laddove l'interazione sia imprevedibile come entità, ovvero laddove le interazioni siano ipotizzate, ma non completamente note, *la misurazione delle concentrazioni plasmatiche (TDM), sia dei farmaci ARV che dei farmaci ad uso psichiatrico e neurologico ed un eventuale aggiustamento dei dosaggi* [BIII]. In proposito, si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Inoltre, l'uso di neurolettici è fortemente associata allo sviluppo di sindrome metabolica [89]. Questi effetti vanno considerati con particolare attenzione nei pazienti in terapia antiretrovirale, in cui si raccomandano oltre al controllo delle eventuali interazioni farmacologiche, anche modificazioni dello stile di vita e, se necessario, l'utilizzo di farmaci antilipemizzanti.

TUMORI

La terapia dei tumori associati ad HIV è molto complessa e deve risultare da un accordo strategico ed operativo tra oncologo medico ed infettivologo. Questa sezione mira a focalizzare solo su alcuni aspetti della complessa problematica, prevalentemente rivolti ai principi generali su timing, criteri di scelta e gestione della terapia antiretrovirale nel paziente HIV con neoplasia ed è dunque da ritenersi non esaustiva della più complessa tematica della gestione dei tumori nel contesto HIV che richiede approfondimenti e raccomandazioni specifiche sugli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici.

I tumori, sia diagnostici sia non diagnostici per AIDS, rappresentano oggi una delle principali cause di morte per il soggetto con infezione da HIV [1-7]. L'aumento della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, il loro progressivo invecchiamento, il frequente abuso di noti carcinogeni ambientali (fumo di tabacco e/o abuso di alcol) e l'elevata associazione di HIV con altri virus oncogeni hanno ampliato lo spettro dei tumori dell'era HAART[8-16]. Fra i tumori non diagnostici per AIDS (NADCs), anche in Italia è stato documentato un eccesso di rischio per il linfoma di Hodgkin (HD), i tumori ano-genitali associati ad HPV (carcinoma dell'ano), l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma [8,10,13]. Rispetto al pre-HAART, l'eccesso di rischio è risultato stabile nel tempo per l'HD e per i carcinomi cutanei,mentre è aumentato in modo significativo quello del carcinoma anale,polmonare e dell'epatocarcinoma [14-16].

L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori [8], compresi i NADCs [3, 4, 14-20], con un aumento del loro rischio, della loro aggressività biologica e della mortalità che correla con l'entità del deficit immunitario stesso.

La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia antiblastica, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine [21-26].

Prevenzione e diagnosi precoce

I pazienti HIV-positivi devono essere regolarmente sottoposti ai programmi di screening per le neoplasie solide, in particolare per il carcinoma mammario, le neoplasie del colon-retto, il carcinoma del polmone ed il carcinoma della prostata, la cui costo-efficacia è stata ampiamente documentata nella popolazione generale [AI] [27-33] (Tabella 1).

Lo screening del cancro alla cervice è fortemente raccomandato in tutte le donne con infezione da HIV, con modalità adattate a questa popolazione [Tabella 2] [AI].

Lo screening per il carcinoma anale, mediante Pap-test ed anoscopia ad alta risoluzione (HRA) in caso di anomalie citologiche, è attualmente consigliato, anche se non ancora validato, a tutti i soggetti HIV-positivi, ed in particolare ai soggetti ad alto rischio, quali omo/bisessuali e soggetti di entrambi i sessi con anomalie citologiche/istologiche dell'apparato genitale da HPV [AIII] (Tabella 2) [31-33]. In particolare, per i soggetti con rapporti anali è costo-efficace l'impiego diretto dell'HRA, se eseguita da proctologi esperti [AII] [33].

Per lo screening e la prevenzione dell'epatocarcinoma si rinvia al capitolo delle coinfezioni da virus epatitici.

In considerazione del ruolo del fumo e dell'assunzione di alcolici, per l'accelerazione della patologia cardiovascolare e della malattia epatica nei pazienti coinfetti, l'interruzione del fumo e l'astinenza da alcolici rappresentano importanti strumenti di prevenzione sanitaria [AI].

Principi generali di gestione della HAART nei pazienti con patologia tumorale

L'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato in tutti i pazienti con tumori AIDS-definenti [AI] e non AIDS-definenti [AII].

In merito al timing di inizio della HAART nei pazienti con neoplasie, vale il principio generale che la associazione della terapia antiretrovirale nella fase di induzione del trattamento anti-tumorale è stata dimostrata fattibile, efficace sulla risposta al tumore e associata ad una migliore tollerabilità dei chemioterapici [21-24]. Per questi motivi, *l'inizio della HAART è in generale raccomandato in concomitanza con il trattamento anti-tumorale [AII], con la possibile eccezione di pazienti con ridotta spettanza di vita e/o con ridotta riserva funzionale d'organo a rischio di tossicità grave per potenziali interazioni farmacologiche* [AIII]. La HAART è comunque sempre consigliata in presenza di terapie altamente immunosoppressive.

In considerazione della possibilità di interazioni farmacologiche tra antiretrovirali ed antiblastici [34-37] e visti gli specifici profili di tossicità dei principali chemioterapici utilizzati, va comunque instaurato in tutti i casi un monitoraggio dei possibili effetti tossici, con criteri più intensivi rispetto a quanto previsto nella gestione della HAART nel paziente non oncologico [AIII].

Nei pazienti candidati alla combinazione di HAART e chemioterapia (CT), le considerazioni in merito alle possibili interazioni e tossicità di sommazione devono guidare e orientare i criteri di scelta degli antiretrovirali [8, 34-38]. In assenza di studi clinici e/o di farmacocinetica, i farmaci antiblastici metabolizzati dal CYP-450 (alchilanti, epipodofilotossine, tassani, alcaloidi della vinca ed inibitori della Tirosin Kinasi,TK) dovrebbero essere associati a regimi HAART comprendenti il raltegravir come terzo farmaco [BIII]. La zidovudina andrebbe esclusa dagli schemi, anche in considerazione dell'elevato potenziale mielotossico dei principali regimi di CT in uso [AI]. Andrebbe inoltre limitato o escluso l'impiego di farmaci a marcata neurotossicità periferica (ddI, d4T), specie quando sia necessario l'utilizzo di CT potenzialmente neurotossica, comprendente alcalodi della vinca, alchilanti, antimetaboliti o derivati del platino [AII]. E' consigliato un monitoraggio frequente della funzione renale nei pazienti in terapia con tenofovir ed una CT potenzialmente nefrotossica (in particolare derivati del platino e metotrexate) [BII]. In assenza di studi di farmacocinetica, il maraviroc dovrebbe essere escluso dalle associazioni con regimi CT comprendenti alchilanti, epipodofilotossine, tassani, alcaloidi della vinca ed inibitori della TK per l'elevato potenziale di interazioni farmacologiche, che possono alterare le concentrazioni dell'antiretrovirale [AII]. Nei pazienti in terapia con atazanavir o indinavir, la bilirubinemia non può essere usata come guida per ridurre le dosi degli antiblastici metabolizzati dal fegato (adriamicina, etoposide, tassani, irinotecan, vincristina, sorafenib e imatinib [AI].

Le interazioni potenziali tra antiretrovirali e chemioterapici vanno considerate prima della scelta dei regimi di terapia [AIII], in riferimento ai dati più aggiornati di letteratura (vedi http://www.hiv-druginteractions.org).

L'uso del *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) degli antiretrovirali è consigliato al fine del controllo delle interazioni e delle potenziali tossicità cumulate [BIII].

SARCOMA DI KAPOSI (SK)

La scelta del trattamento del SK richiede un'attenta valutazione dell'estensione della neoplasia, della sua rapidità di progressione, delle condizioni generali dell'ospite e della comorbosità da HIV [AII]. La terapia antiretrovirale è indicata in tutti i casi di SK, indipendentemente dal livello di CD4+ [AI], e deve essere iniziata immediatamente [AII]. L'HAART è un presidio terapeutico essenziale per tutti gli stadi del SK, e deve essere ottimizzata per giungere alla soppressione massima della replicazione di HIV e per indurre il migliore recupero immunologico [AII] [8, 17, 38, 39]. L'HAART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0) e/o in presenza di neoplasia lento-proliferante [AII] [8, 38, 39, 48]. Nei pazienti con malattia in stadio T1 e/o neoplasia rapido-proliferante, refrattarietà all'attività anti-SK dell'HAART (7-9% dei casi) ed in assenza di severe infezioni opportunistiche, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale, seguita da HAART di mantenimento, sia nella terapia di prima linea che nella terapia di salvataggio [AII] [8, 38, 49-55].

In merito alla scelta del regime HAART ottimale nei pazienti con SK, alcuni autori suggeriscono l'impiego preferenziale di regimi basati su IP/r, in base ai dati sull'attività anti-tumorale diretta in modelli sperimentati in vitro e in vivo sull'animale [46, 47] e basandosi sulla ampia esperienza clinica di impiego degli IP in questi casi [BII]. Tuttavia, studi prospettici non hanno documentino una differente riduzione dell'incidenza dell'SK nei pazienti trattati con regimi contenenti IP o NNRTI. Il superiore recupero immunologico documentato in studi randomizzati con terapie comprendenti IP/r fa propendere a favore di farmaci appartenenti a tale classe da includersi negli schemi di trattamento [BII].

Nei pazienti con SK associato ad IRIS [56, 57] deve essere potenziato il monitoraggio clinico e deve essere evitato l'uso del cortisone. Se la progressione della neoplasia è molto rapida e/o vi è esteso interessamento viscerale o polmone, deve essere considerata anche la precoce associazione con la CT [AII].

LINFOMI NON HODGKIN

La HAART è terapia fondamentale per la prognosi dei pazienti con NHL-HIV, perché il recupero immunologico assicura un beneficio sulla risposta anti-tumorale, sulla sopravvivenza libera da recidiva e da progressione e sulla sopravvivenza globale [AI] [8, 21-26, 58-68]. L'inizio della terapia antiretrovirale è quindi fortemente raccomandato in tutti i casi di NHL-HIV [AI].

In epoca HAART, bisogna distinguere l'approccio terapeutico per i due principali sottotipi: il linfoma diffuso a grandi cellule (DLCL) e il linfoma di Burkitt (BL). Per i primi le principali raccomandazioni sono l'impiego di polichemioterapia a base di antracicline, l'uso di dosi convenzionali di antiblastici, l'uso dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab concomitante alla chemioterapia di prima linea nei NHL CD20-positivi, l'associazione con la HAART e la profilassi delle infezioni opportunistiche [AI] [58-60,62-74]. Per i secondi sono raccomandati schemi polichemioterapici intensivi, in associazione alla profilassi intratecale, alla HAART e alla profilassi delle infezioni opportunistiche [AI] [75,76].

Nei DLCL, rimane aperto il dibattito sul confronto fra regimi ad infusione continua e CT endovena in bolo, con leggera preferenza per la prima modalità [BI], mentre nel BL rimane da dimostrare il reale beneficio dell'uso concomitante del Rituximab [77].

Pazienti con NHL-HIV in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di CT e con fattibilità di una HAART efficace devono essere trattati con una CT di salvataggio seguita da alte dosi di CT ed autotrapianto di cellule staminali periferiche [AII] [61, 78-80]. Nei

pazienti pre-trattati non eleggibili per l'autotrapianto ed in scadute condizioni generali, la prosecuzione della CT di salvataggio deve essere considerata solo per i pazienti con adeguata spettanza di vita e/o nei casi in cui esista una richiesta da parte del paziente [AIII]. A causa delle possibili interazioni farmacologiche [34-37, 81-86], è necessario uno stretto monitoraggio ematologico e clinico per potenziale aumento della mielotossicità di tutti i regimi di CT attualmente in uso, specie se associati al Rituximab o se intensivi, della tossicità neurologica periferica e del parasimpatico da alcaloidi della Vinca e della mucosite [AII] [81-86]. In pazienti selezionati, quali quelli con ridotta riserva funzionale d'organo, può essere presa in considerazione la somministrazione differita della HAART al termine della CT, salvo nei casi di grave immunodeficienza (CD4+ <100 cellule/μL) o quando la CT usata risulti fortemente immunosoppressiva [AII] [72, 87]. Nella fase post-terapia, tutti i pazienti trattati con antracicline e HAART devono essere sottoposti a periodica valutazione cardiologica (visita, ECG, Ecocardiogramma) per il monitoraggio della cardiotossicità tardiva da antracicline [AIII] [59, 88].

NEOPLASIE DELLA CERVICE UTERINA

Le *neoplasie intraepiteliali della cervice uterina* (CIN) si manifestano con maggiore frequenza e severità nelle donne con HIV rispetto alle donne sieronegative e sono caratterizzate da un'elevata frequenza di lesioni estese, dalla multifocalità nell'ambito del basso tratto genitale e da un'elevata percentuale di recidive, il cui rischio correla inversamente con la conta dei CD4+. La terapia adiuvante con 5-fluorouracile per uso topico riduce il tasso di recidive ed allunga l'intervallo libero da malattia rispetto alla sola terapia ablativa o escissionale [8]. L'HAART non influenza il tasso di persistenza di HPV, ma è in grado di ridurre l'incidenza dell'infezione e la persistenza delle CIN [89-91]. Essa è consigliata dopo le terapie escissionali ed ablative standard [BII]. L'esiguità dei dati sul carcinoma invasivo della cervice non permette di formulare linee di terapia adattate all'HIV, la strategia terapeutica deve pertanto essere simile a quella della popolazione generale e deve prevedere l'associazione con l'HAART negli stadi in cui la terapia abbia finalità di radicalità o sia in grado di migliorare il tempo di progressione della neoplasia [AII].

LINFOMA di HODGKIN

L'associazione dell'HAART con la polichemioterapia convenzionale di I linea (regimi ABVD, MOPP, Stanford V) si associa ad un miglioramento della risposta ai chemioterapici e ad un prolungamento della sopravvivenza globale e libera da malattia [AII] [26, 93, 94]. Valgono per l'HD le stesse raccomandazioni fornite per i NHL-HIV, con particolare attenzione alla neurotossicità (periferica e parasimpatica) da Alcaloidi della Vinca in associazione a regimi HAART comprendenti IP, soprattutto se boostati con ritonavir [AII] [95]. Pazienti con HD-HIV in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di CT e con fattibilità di una HAART efficace devono essere trattati con una CT di salvataggio seguita da alte dosi di CT ed autotrapianto di cellule staminali periferiche [AII] [78,79].

NEOPLASIE ANALI

Le neoplasie anali intraepiteliali (AIN) sono biologicamente simili alle CIN e la loro storia naturale correla con la severità dell'immunodepressione [17-19, 31-34]. Le displasie lievi (AIN1, AIN2) possono regredire spontaneamente nei soggetti responsivi alla terapia antiretrovirale. La regressione della displasia grave (AIN3) è un evento molto raro, anche nei soggetti che presentano un recupero immunologico in corso di HAART e l'evoluzione dell'AIN3 verso il carcinoma invasivo sembra essere molto più rapida rispetto a quella della popolazione generale [96-99]. La terapia delle AIN2, AIN3 prevede una terapia topica (imiquimod/acido tricloroacetico/azoto liquido) o un'escissione

chirurgica o una terapia ablativa, ed è complicata da un alto tasso di recidive. La terapia del carcinoma invasivo associato ad HIV deve essere simile a quella della popolazione generale. Nei pazienti con neoplasia locoregionale, l'associazione dell'HAART con un trattamento combinato di Radioterapia e CT con 5-Fluorouracile (5-FU) e Mitomicina (MMC) si associa ad un miglioramento della risposta alla terapia antineoplastica e ad un prolungamento della sopravvivenza globale e libera da malattia [AII] [97-99].

TUMORI SOLIDI MISCELLANEI

La severità dell'immunodepressione rappresenta il principale fattore di rischio per la morbidità e la mortalità dei pazienti con tumori solidi associati ad HIV,pertanto tutti i pazienti, indipendentemente dal valore dei CD4+, devono essere trattati con HAART in associazione alla terapia oncologica convenzionale [AII] [3-6,17-19,35]. Vista l'assenza di dati significativi sulla fattibilità della somministrazione concomitante della HAART con la CT usata in questi tipi di neoplasia, il paziente deve essere sottoposto a vigile sorveglianza ematologica e clinica o può essere trattato con regimi a basso potenziale di interazioni come quelli costituiti da raltegravir ed NRTI [AIII]. I pazienti candidati alla nuova terapia a bersaglio molecolare con inibitori della TK "multitargeted" come Sorafenib nell'HCC ed Erlotinib nel cancro del polmone, entrambi metabolizzati dal CYP-450 [100], non possono assumere in contemporanea l'HAART fino a conclusione degli studi di fase I-II in corso [AIII]. Non esistono invece controindicazioni all'uso contemporaneo di anticorpi monoclonali diretti contro l'EGFR (Cetuximab, Panitumab, Transtuzumab) o il VEFG (Bevacizumab) e l'HAART [AIII]. La scelta dei regimi di HAART non differisce da quanto raccomandato nella popolazione generale, considerando, nei casi in cui sia indicata la combinazione HAART e CT, come prioritarie le scelte riferite alla tollerabilità e al rischio di potenziali interazioni con i chemioterapici [AII].

Tabella 1 - Programmi di screening oncologico per la popolazione generale [AI].

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE DI SCREENING	TEMPISTICHE DELLO SCREENING	COMMENTI
Mammella	Donne 50-70 aa (E) Donne > 40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	- Autopalpazione dopo i 20 aa - Esame clinico fra 20-30 aa, minimo ogni 3 aa
Cervice uterina	Donne sessualmente attive ≥20 aa (E) ≥ 18 aa (A)	*PAP test convenzionale ** PAP test su base liquida	*Annuale fra 20 - 30aa *Ogni 2-3 aa > 30 aa se 3 esami consecutivi neg ** ogni 2 aa fra 20-30 ** ogni 3 aa > 30 aa	- Se PAP test e HPV-DNA neg: ogni 3 aa - Se > 70 aa e 3 tests consecutivi neg e nessuna displasia negli ultimi 10 aa: stop -Se isterectomia: stop screening
Prostata	Uomini ≥ 50 aa	Esame rettale + PSA test	annuale	- Beneficio ancora controverso - Candidati se spettanza di vita > 10 aa
Colon-retto	Tutti, 50-75 aa (E) ≥ 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	Particolare attenzione nel monitoraggio dei pazienti a rischio (Familiarità per colon-retto, poliposi intestinale e malattie infiammatorie del grosso intestino).
Polmone [25]	Fumatori tra 55-74 aa (AE)	TAC spirale a basse dosi	annuale	- Dopo 3 anni di screening, riduzione del 20% della mortalità per cancro del polmone rispetto al controllo con Rx torace. - Beneficio controverso per mancanza di dati costo-efficacia.
E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane [23, 24]				

Tabella 2 - Linee guida per lo screening delle neoplasie cervicali intraepiteliali in donne HIV-positive (sec. CDC 1993) e Linee guida per lo screening delle displasie anali intraepideliali (Palefsky J, Curr HIV/AIDS Reports 2008;5 (2):78-85).

VISITA GINECOLOGICA + PAP TEST			
↓	↓	↓	↓
NORMALE	**ASCUS**	**LSIL**	**HSIL**
Esame annuale se 2 PAP-Test semestrali sono risultati negativi. (*) Se CD4+ $\geq$ 500 cellule/µL ed HPV-DNA test negativo: screening come per le donne HIV-negative.	↓ **COLPOSCOPIA CON BIOPSIA** ↓ Follow up (PAP test + colposcopia) ogni 3-6 mesi dopo la terapia per 2 anni, poi ogni 6 mesi.		
(*) Norme non CDC; ASCUS: Cellule atipiche di incerto significato; LSIL: Lesione Intraepiteliale a Basso Grado; HSIL: Lesione Intraepiteliale ad Alto Grado.			

ESPLORAZIONE RETTALE + PAP-TEST ANNUALE			
↓	↓	↓	↓
NORMALE	AIN 1	AIN 2	AIN3
Esame annuale	↓	↓	↓
	ANOSCOPIA AD ALTA RISOLUZIONE CON BIOPSIA		
	↓	↓	↓
Follow-up con Anoscopia ad alta risoluzione ogni 3-6 mesi		Conferma AIN2	Conferma AIN3
		↓	↓
		TERAPIA	TERAPIA

SEZIONE 2b

Patologie infettive associate all'infezione da HIV/AIDS

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

Terapia antiretrovirale nei soggetti con coinfezione da virus epatite

Monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche di farmaci (TDM) - Diversi studi osservazionali prospettici e retrospettivi condotti in pazienti con cirrosi compensata e scompensata hanno dimostrato un incremento della sopravvivenza nei soggetti in terapia antiretrovirale [1-4] [BII]. La farmacocinetica degli antiretrovirali in pazienti 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* portosistemici [5] [CIII]. Pertanto in questi pazienti è auspicabile un monitoraggio della posologia della terapia antiretrovirale basato sul TDM [5] [CIII]. In assenza di questa possibilità, occorre far riferimento per i dosaggi al sommario delle caratteristiche del prodotto [5] [CIII]. L'introduzione dei nuovi antivirali attivi contro HCV (IP: telaprevir, boceprevir) apre il capitolo delle reciproche interazioni farmacologiche con i farmaci anti-HIV. Sarebbe opportuno considerare l'impiego del TDM dei farmaci antiretrovirali quando ricorrano una o più delle seguenti circostanze [CIII]:
1) Impiego di farmaci antiretrovirali da usare con cautela o sconsigliati in corso di terapia con Boceprevir o Telaprevir [CII] e/o
2) Pazienti in linee avanzate di terapia antiretrovirale con storia di multi-resistenza in cui è ritenuto essenziale conservare concentrazioni terapeutiche del farmaco antiretrovirale [CIII] e/o
3) Pazienti con Cirrosi epatica ed ipertensione portale o con livelli di Albumina < 4 g/dL [CIII].
Le concentrazioni totali di farmaci con legame proteico (esempio inibitori delle proteasi anti HIV) potrebbero non riflettere le concentrazioni di farmaco libero; ove possibile tecnicamente sarebbe più opportuno valutare questo parametro per non incorrere in valutazioni alterate da interazioni correlate al "displacement" [6] livello proteico dei farmaci antiretrovirali [CIII].

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Premessa - In tutti i pazienti con infezione cronica da virus epatitici deve essere valutata l'opportunità di un trattamento basato su alfa-interferone peghilato con ribavirina ed eventualmente con farmaci antivirali ad azione diretta (Telaprevir e Boceprevir) nel caso dell'epatite da HCV, secondo quanto indicato dalle correnti Linee Guida specifiche [7-12].

Pazienti con coinfezione da virus epatitici - Vi sono diverse evidenze da studi caso controllo e di coorte che l'esposizione prolungata ad una situazione di immunodepressione con CD4+ inferiori a 500 cellule/μL e a elevati livelli di viremia possa accelerare la progressione sia dell'epatite cronica da HCV che dell'epatite cronica da HBV. Per questo motivo, in presenza di una concomitante coinfezione da HCV ed HBV, si ritiene importante mantenere il numero dei CD4+ superiore a 500 cellule/μL e soppressa la viremia HIV [5,7-12]. Sono invece meno solide le evidenze che supportino l'impiego della terapia antiretrovirale con CD4+ > 500 in pazienti con epatite cronica da HCV o HBV [12]. Infatti, se da una parte esistono dati che supportano un effetto diretto del virus HIV sulla progressione della fibrosi epatica [13,14], vi sono altri dati che associano l'esposizione prolungata ai farmaci antiretrovirali ad una più elevata mortalità per epatopatia od ad un'accelerata progressione della malattia epatica [15-17]. Un'informazione utile potrebbe arrivare da studi randomizzati controllati attualmente in corso, per valutare se sia più conveniente iniziare la terapia antiretrovirale con CD4+ > 500 [18]. Per questo argomento, si prega di consultare la parte relativa di queste Linee Guida. ("Quando Iniziare").
Paziente con coinfezione da HCV - Nel paziente con coinfezione da HCV e conta di CD4+ < 500 cellule/μl l'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato [AII]. Nei pazienti con indicazione a terapia anti-HCV con interferone e ribavirina e con CD4+ < 500 cellule/μL o con

malattia da HIV instabile (indicativamente HIV-RNA > 100.000 copie/mL e/o decadimento dei CD4+ > 100 cellule/μL nell'ultimo anno) è comunque indicato far precedere la terapia anti-HCV dall'inizio di una terapia antiretrovirale [5,7-12] [AIII]. Nei pazienti con CD4+ > 500 e situazione viroimmunologica stabile l'eradicazione dell'infezione da HCV è l'obiettivo terapeutico primario [AI] e potrebbe quindi essere preferibile trattare l'infezione da HCV prima di iniziare la terapia antiretrovirale specie se vi è l'indicazione all'impiego di farmaci antivirali ad azione diretta che presentino potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci impiegati nel trattamento anti epatite da HCV; qualora tale tentativo non esitasse in eradicazione, l'inizio della cART viene comunque raccomandato [BII] [*affermazione votata non dalla totalità, ma dalla maggioranza del panel*].

Pazienti con indicazione a terapia anti-HBV - Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, è consigliabile iniziare una terapia antiretrovirale indipendentemente dal numero dei 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 un altro nucleosidico attivo su HBV (telbivudina o entecavir) in aggiunta ad altri due antiretrovirali [5,7-12] [AII].

Come iniziare la terapia antiretrovirale

Combinazione di N(t)RTI *("backbone")*

Pazienti con coinfezione da virus epatite [6] - Una compromissione epatica è stata osservata in corso di reazione di ipersensibilità indotta da abacavir. E' noto che la presenza di HLA-B*5701 è associata ad un incremento significativo del rischio di ipersensibilità nella popolazione caucasica. E' opportuno pertanto escludere la presenza dell'allele HLA-B*5701 prima di iniziare la somministrazione di questo farmaco nei soggetti con epatopatia cronica specie se avanzata. L'impiego di didanosina e stavudina è stato associato a steatosi epatica e a più rapida evoluzione dell'epatopatia nei soggetti con epatopatia cronica C; pertanto didanosina e stavudina in questi soggetti sono di seconda scelta e devono trovano spazio nel *backbone* nucleosi(ti)dico solo quando i benefici superino i rischi [CII].

Pazienti con indicazione a terapia anti-HCV [5,7-13] - Didanosina e stavudina sono stati associati ad acidosi lattica nei soggetti che assumono contemporaneamente ribavirina e vanno quindi evitati nei soggetti candidati a terapia anti-HCV [BI]. L'impiego di zidovudina è stato associato ad un incremento dell'anemizzazione e della neutropenia indotte dalla terapia anti-HCV [BI]. Pertanto tale farmaco va impiegato solo in assenza di alternative in soggetti candidati a terapia anti-HCV [BII].

E' stata segnalata una riduzione della risposta alla terapia anti-HCV nei soggetti che assumevano abacavir in 3 analisi retrospettive di studi controllati e di studi osservazionali mirati a valutare efficacia e tollerabilità della terapia anti-HCV in soggetti con infezione da HIV [19-21] [BIII]. Due ulteriori analisi retrospettive condotte su popolazioni di numerosità inferiore e/o con percentuali di risposta sostenuta estremamente ridotte non hanno confermato questo dato [22,23]. Il dato sarebbe giustificato da una potenziale interferenza di questo farmaco con la fosforilazione intracellulare della ribavirina [24] che non è stata confermata da un recente studio condotto in un sistema di replicazione sub genomico [25]. Tuttavia, l'effetto negativo di abacavir sarebbe limitato ai soggetti che assumono basse dosi di ribavirina per scelta terapeutica o per riduzione del dosaggio dettata da fenomeni di tossicità [19-21] [CIII]. Nei soggetti che assumono Telaprevir o Boceprevir la riduzione di dose della ribavirina è necessaria in più del 35% dei soggetti trattati. In attesa di studi prospettici che verifichino o smentiscano questa ipotesi, l'abacavir è da considerarsi di seconda scelta nel *backbone* NRTI in soggetti candidati a terapia anti-HCV con basse dosi di ribavirina o che devono ridurre il dosaggio della ribavirina per anemizzazione [CIII].

Dati ottenuti in volontari sani dimostrano che la somministrazione di telaprevir determina un incremento dell'esposizione a tenofovir, ma non in presenza di contemporanea somministrazione di efavirenz [16]. Nei soggetti che assumono telaprevir in combinazione con tenofovir e in assenza di assunzione di efavirenz, vanno controllati con attenzione i parametri di funzione renale, soprattutto nei soggetti con lieve insufficienza renale [CIII].

Pazienti con coinfezione da HBV [5,7; 9-11] - In questi soggetti occorre evitare che l'unico farmaco attivo su HBV sia la lamivudina o l'emtricitabina per l'elevato rischio di comparsa di resistenza [BI]. Tali farmaci vanno impiegati in associazione con tenofovir o con adefovir quando il tenofovir sia controindicato [CI].

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV [5,7; 9-11] - In questi soggetti la prima scelta del *backbone* NRTI deve comprendere il tenofovir, in quanto consente il trattamento sia dell'infezione da HIV che di quella da HBV [BI].

Pazienti con cirrosi [5,7-12] - Non vi sono raccomandazioni specifiche sui dosaggi degli NRTI nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica [BI]. Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (*Child-Pugh* classe C con score > 9). Tuttavia data la dimostrazione dei benefici della terapia antiretrovirale anche in questi soggetti il loro impiego può essere valutato caso per caso. La classificazione dell'insufficienza epatica secondo *Child-Pugh* è riportata in Tabella 1.

Terzo farmaco ("*anchor*")

Pazienti con coinfezione da virus epatitici [5,7-12] - La nevirapina, il tipranavir ed il ritonavir a dose piena sono stati associati ad incremento del rischio di "*flares*" di epatite in soggetti con epatite cronica. Pertanto tali farmaci vanno considerati solo in seconda linea nel trattamento di pazienti con coinfezione da virus epatite e vanno usati solo in assenza di alternative nei soggetti con malattia epatica avanzata [CI]. In particolare la nevirapina è da evitare i soggetti di genere femminile con CD4+ > 250 cellule/μL, di genere maschile con CD4+ > 400 cellule/μL che hanno un rischio più elevato di *flares* di epatite [BII].

Pazienti con coinfezione da HCV [5,7-8; 10,12] - Alcuni inibitori della proteasi (IP) sono stati correlati ad un incremento dell'insulino-resistenza che, nei soggetti con epatite cronica C, è stata associata in alcuni studi, anche se non in maniera univoca, a maggiore rischio di steatosi epatica, a più rapida progressione della fibrosi e ad una ridotta risposta alla terapia anti-HCV [17,26-30] [BII]. In soggetti con epatite da HCV vanno preferenzialmente impiegati IP a basso impatto sulla sensibilità all'insulina [CIII] o farmaci alternativi agli IP (NNRTI o inibitori dell'integrasi).
Recentemente nell'armamentario terapeutico dei farmaci anti HCV si sono aggiunti i primi antivirali ad azione diretta Telaprevir e Boceprevir (al momento della stesura in Italia i farmaci non hanno ricevuto l'AIC e non sono dunque rimborsabili) che si sono dimostrati in grado di determinare guarigione in più del 65% dei soggetti con confezione HIV HCV di genotipo 1 [31, 32]. L'uso di antivirali diretti (DAA) attivi contro HCV, genotipo 1, in concomitanza con la terapia antiretrovirale comporta il rischio di interazioni farmacologiche, non ancora pienamente esplorate. Sulla base dei dati ottenuti in soggetti sani Telaprevir non deve essere somministrato con lopinavir/ritonavir, darunavir±ritonavir, fosamprenavir±ritonavir a causa di interazioni reciproche [34-36]. Studi ancora in corso sembrano suggerire l'impiego di atazanavir/ritonavir, di efavirenz, quest'ultimo con dosi più elevate di telaprevir (1125 mg ogni 8 ore) [32], di etravirina, rilpivirina o di raltegravir [34-36] in ragione del loro metabolismo che non sembra interferire con telaprevir [24]. I dati relativi all'uso di boceprevir con IP anti-HIV nei soggetti sani indicano la presenza di

significative interferenze farmacologiche tra boceprevir e tutti gli IP studiati (Atazanavir-ritonavir, Darunavir Ritonavir e Lopinavir Ritonavir) [37]; tuttavia i dati di uno studio pilota non indicherebbero riduzioni di efficacia sia degli IP anti HIV che del Boceprevir quando impiegati contemporaneamente [33]. L'uso di Efavirenz nei soggetti sani è associato ad interazione farmacologica potenzialmente clinicamente significativa con Boceprevir e pertanto va evitato ed è stato evitato anche nel suddetto studio pilota [33, 38]. Per quanto riguarda l'impiego di Boceprevir con Etravirina esistono interazioni farmacologiche, ma non sembrerebbero essere tali da comportare importanti riduzioni di attività dei due farmaci [39]. Non sembrano esservi problemi per l'uso in contemporanea dio Boceprevir e Raltegravir [40]. Nella Tabella 4 sono riportate delle raccomandazioni sull'impiego dei farmaci antiretrovirali nei soggetti per i quali si programma una terapia anti HCV con Telaprevir e Boceprevir. Per i soggetti che assumono regimi terapeutici con farmaci sconsigliati è opportuno valutare l'indicazione ad uno switch a regimi potenzialmente efficaci che comprendano in farmaci che possono essere impiegati senza problemi. In coloro i quali non hanno possibilità di switch verso questi regimi la decisione sull'impiego dei singoli farmaci antiretrovirali o sulla loro sospensione per 12 settimane nel caso in cui si decida di impiegare Telaprevir, va presa caso per caso valutando la storia clinica e viroimmunologica del paziente nonché l'urgenza dell'impiego di questi farmaci anti HCV. *Allo stato, è opportuno raccomandare grande cautela nella co-somministrazione dei nuovi farmaci anti-HCV in attesa dei dati di efficacia e sicurezza degli studi clinici, possibilmente ricorrendo al TDM o nell'ambito di studi controllati.*

Pazienti con cirrosi [5,7-12] - La nevirapina ed il tipranavir vanno evitati in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (*Child-Pugh* B o C) [BI]. Non esistono controindicazioni all'uso di enfuvirtide né indicazione a correzioni di dosaggio nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica [BI]. Nei pazienti con cirrosi epatica non esistono raccomandazioni sul dosaggio dei seguenti farmaci che vanno comunque impiegati con cautela e con attento monitoraggio degli effetti collaterali quando sia presente insufficienza epatica (*Child-Pugh* $\geq$ 7): efavirenz, lopinavir/rtv, raltegravir, maraviroc. Nei soggetti con epatopatia avanzata è stato descritto un incremento dei livelli sia di efavirenz sia di maraviroc [BIII] L'atazanavir va impiegato alla dose di 300 mg (senza ritonavir) al giorno in soggetti con cirrosi con score di *Child-Pugh* da 7 a 9 [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica lieve (*Child-Pugh* score: 5-6) la dose raccomandata di fosamprenavir è 700 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica moderata (*Child-Pugh* score: 7-9) la dose raccomandata di fosamprenavir è di 450 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno [BII]. Il saquinavir è controindicato nei pazienti con malattia epatica scompensata [BII].

Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (*Child-Pugh* 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 precedentemente in atto guidando, ove possibile, gli aggiustamenti posologici mediante TDM e attuando un'attenta sorveglianza delle possibili tossicità [CIII].

Gestione del primo fallimento e dei fallimenti successivi e strategie terapeutiche alternative

Pazienti con coinfezione da HBV [5,7; 9-11] - 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 quando il paziente presenti una malattia epatica avanzata [42] [AII].

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV [5,7; 9-11] - Nei pazienti con indicazione alla terapia dell'epatite cronica B, qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile, occorre somministrare adefovir ai dosaggi efficaci per controllare HBV [AIII]. Va evitato l'impiego di telbivudina o entecavir come unico farmaco anti-HBV specie in soggetti già esposti a lamivudina o emtricitabina per l'elevato rischio di resistenza [CI]. D'altra parte entecavir, in ragione della sua pressione di selezione su HIV, può essere impiegato solo se sia in corso un regime ART a tre farmaci [BI]. Di recente è stata segnalata una inattesa riduzione della carica virale di HIV in un paziente con coinfezione HIV/HBV che assumeva adefovir e telbivudina in combinazione [43].

Tossicità dei farmaci antiretrovirali

Epatotossicità nei soggetti con coinfezione da virus epatitici [5-11]

Nei soggetti con coinfezione da virus epatitici è più frequente l'osservazione di *flares* di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale [AI]. In questi soggetti il monitoraggio dei parametri epatici dovrebbe essere eseguito dopo l'inizio di una nuova terapia ed almeno dopo 1 mese, 3 mesi e 6 mesi [CI]. Tuttavia incrementi degli enzimi epatici in corso di terapia antiretrovirale possono essere in relazione con l'andamento della malattia epatica sottostante piuttosto che con un'epatotossicità delle terapie [CII]. Pertanto, in presenza di incremento dei valori di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale occorre:

- Escludere un'epatite acuta virale o da farmaci;
- Determinare il sierostato per HBsAg e l'HBVDNA: in presenza di HBVDNA 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];
- Sospendere il trattamento [CI] 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.

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 ed una ricerca volta ad identificare le cause dell'ipertransaminasemia che eventualmente comprenda anche la biopsia epatica [CII].

Complicanze renali

Nei pazienti con coinfezione da HBV e/o HCV 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 [44] [AI]. Nei pazienti con cirrosi ed ascite nella diagnostica differenziale dell'insufficienza renale occorre considerare la sindrome epato-renale [245] [AI].

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 [46] [CIII]. Le alterazioni ossee sono più frequenti nei pazienti con coinfezione da HCV, non necessariamente correlate alla gravità della malattia epatica [47,48].

Tabella 1 - Classificazione della funzione epatica secondo CHILD-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 Pazienti che assumono Indinavir o Atazanavir o con M. di Gilbert	<2 mg/dL <4 mg/dL	2-3 mg/dL 4-7 mg/dL	>3 mg/dL > 7 mg/dL
PT Prolungamento in secondi % del controllo INR	<4 > 75% <1.7	4-6 50-75% 1.7-2.3	6 <50% >2.3

Tabella 2 – Gradi dell'encefalopatia

GRADO 1	Lieve confusione mentale, ansietà, irrequietezza, rallentamento della coordinazione motoria, tremori fini.
GRADO 2	Disorientamento, sonnolenza, *flapping tremor*.
GRADO 3	Sonnolenza con risvegliabilità, marcata confusione mentale, emissione di parole incomprensibili, incontinenza, iperventilazione.
GRADO 4	Coma, flaccidità e postura decerebrata.

Tabella 3 - Indicazioni alla terapia antiretrovirale in soggetti con coinfezione da virus epatitici

TDM			Nei pazienti con Cirrosi scompensata
Quando iniziare	CD4+ < 500		
Come Iniziare: Backbone	- No didanosina e stavudina - abacavir solo dopo test per HLA B*5701 - No zidovudina se candidati a PEGIFN + ribavirina	Tenofovir/XTC Mai XTC unici farmaci anti HBV	
Come Iniziare: Anchor	Da evitare tipranavir, ritonavir dose piena e nevirapina solo come "seconda linea"		
	NNRTI o Inibitore Integrasi o IP a basso impatto sulla sensibilità ad insulina	Non altre indicazioni	Saquinavir controindicato in malattia scompensata. Aggiustamento dosi in CTP classe B*; TDM se CTP classe C
Gestione del primo fallimento e dei fallimenti successivi e strategie terapeutiche alternative		Non interrompere farmaci anti HBV se stadio malattia epatica > F2 secondo METAVIR	

* Cautela e con attento monitoraggio degli effetti collaterali quando sia presente insufficienza epatica (*Child-Pugh* ≥ 7): efavirenz, lopinavir/rtv, raltegravir, maraviroc. Nei soggetti con epatopatia avanzata è stato descritto un incremento dei livelli sia di efavirenz sia di maraviroc [BIII]. L'atazanavir va impiegato alla dose di 300 mg (senza ritonavir) al giorno in soggetti con cirrosi con score di *Child-Pugh* da 7 a 9 [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica lieve (*Child-Pugh* score: 5-6) la dose raccomandata di fosamprenavir è 700 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica moderata (*Child-Pugh* score: 7-9) la dose raccomandata di fosamprenavir è di 450 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno.

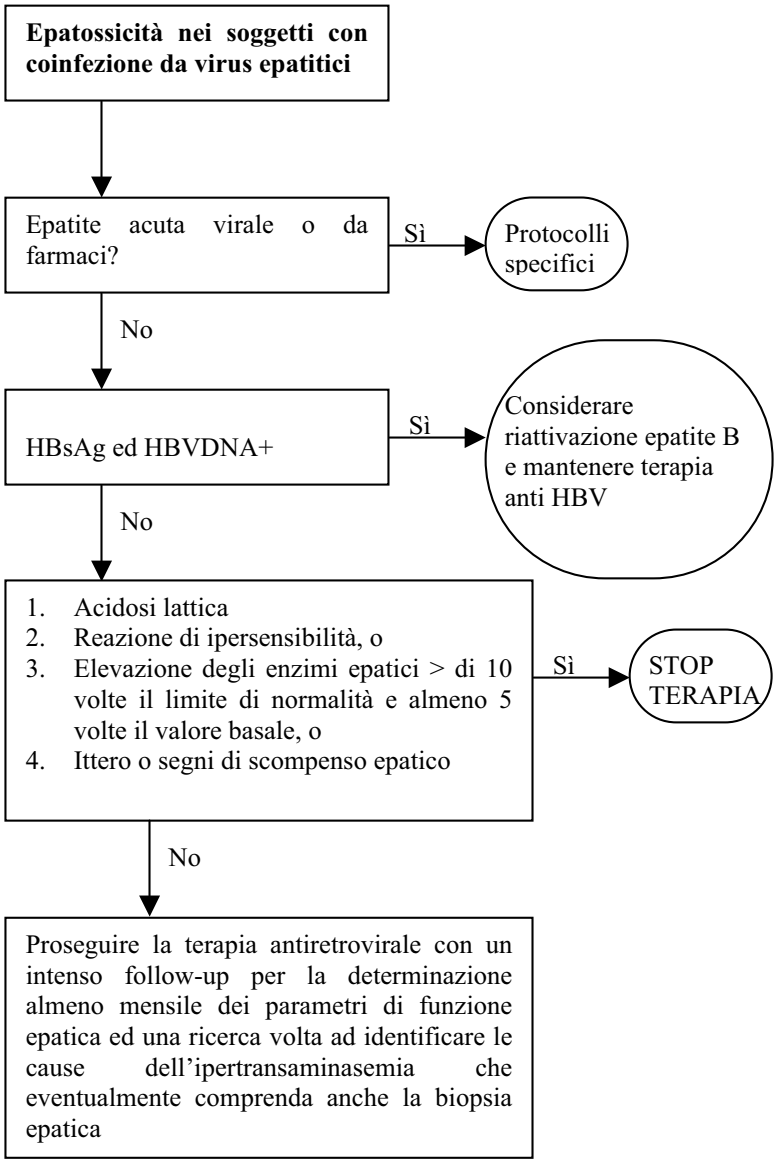
§ La cosomministrazione di raltegravir con IP anti-HCV non dovrebbe determinare interferenze. Evitare la co-somministrazione di telaprevir con terapie a base di darunavir, fosamprenavir e lopinavir. Aumentare la dose di telaprevir a 1125 mg tre volte al giorno quando si impiega efavirenz. L'uso di telaprevir aumenta l'esposizione a tenofovir. Cautela con gli altri farmaci antiretrovirali quando si impiegano con boceprevir o telaprevir.

Tabella 4 - Indicazioni all'impiego di farmaci antiretrovirali in soggetti nei quali si programma terapia con Telaprevir o Boceprevir + PEG IFN + RBV. Tali suggerimenti si riferiscono ai dati disponibili circa il profilo di interazioni farmacologiche

TIPOLOGIA DI FARMACO ANTIRETROVIRALE	FARMACO	IMPIEGO CON TELAPREVIR	IMPIEGO CON BOCEPREVIR
NRTI	Zidovudina, Stavudina, Didanosina	Sconsigliato§	Sconsigliato§
	Abacavir	Considerare alternative	Considerare alternative
	Lamivudina, emtricitabina	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati
	Tenofovir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
IP	Lopinavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Darunavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Atazanavir Ritonavir	Può essere impiegato	Sconsigliato*
	Fosamprenavir Ritonavir	Sconsigliato	Sconsigliato
	Tipranavir Ritonavir	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)
NNRTI	Efavirenz	Con Telaprevir 1125 mg x 3 (TID)	Sconsigliato°
	Nevirapina	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)
	Rilpivirina	Può essere impiegato^	Non vi sono dati
	Etravirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato
Altri	Maraviroc	Non vi sono dati	Non vi sono dati
	Raltegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato

§ In virtù della controindicazioni generali all'utilizzo con ribavirina e al potenziamento dell'effetto anemizzante.
* Si segnala che in un recente studio clinico su 28 pazienti, Boceprevir è stato utilizzato in combinazione con atazanavir/r, darunavir/r o lopinavir/r senza apprezzabili difetti di efficacia antivirale sia in senso anti-HIV che anti-HCV.
° Il profilo di interazione farmacocinetica sembrerebbe poter permettere l'associazione ma la mancanza di dati clinici suggerisce cautela.
^ Telaprevir determina un incremento dei valori di rilpivirina il cui significato clinico non è stato definito.

Figura 1 - Criteri di gestione della tossicità epatica nei soggetti in trattamento antiretrovirale



MALATTIA TUBERCOLARE

In Italia, così come in altri paesi industrializzati, la frequenza di tubercolosi associata ad HIV è cresciuta negli anni ottanta fino alla metà degli anni novanta, per poi, in relazione al vasto impiego della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), stabilizzarsi e decrescere. Nonostante questo trend, la tubercolosi rappresenta ancora oggi per diffusione una delle principali patologie opportunistiche "maggiori" associate ad HIV che pone importanti problematiche sia di tipo gestionale che in termini di ricaduta per la Sanità Pubblica. Vi è ormai evidenza consolidata che la terapia antiretrovirale di combinazione riduca significativamente l'incidenza e la mortalità nei pazienti con tubercolosi attiva [1-3], sebbene recenti studi di coorte abbiano dimostrato come una diagnosi di tubercolosi incidente rappresenti un fattore limitante un adeguato immunorecupero in corso di cART [4-5]. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare non è priva di difficoltà gestionali. La complessità del trattamento antitubercolare nelle persone con infezione da HIV che necessitano di terapia antiretrovirale rappresenta un problema di sanità pubblica assai rilevante, i cui effetti possono concorrere allo sviluppo di ceppi di *M. tuberculosis* farmaco-resistenti, e favorire la trasmissione interindividuale con notevole incremento di morbilità e mortalità correlate alla malattia tubercolare [6-7].

Le difficoltà connesse al trattamento concomitante delle due condizioni consistono nell'incremento del rischio di sindrome da immunoricostituzione sistemica (IRIS), di reazioni avverse ed effetti collaterali, e nella potenziale ridotta aderenza considerando il numero di compresse da assumere quotidianamente che la terapia concomitante richiede; inoltre la scelta dei farmaci è resa problematica dall'interazione farmacologica tra antitubercolari, in particolare le rifamicine, e antiretrovirali.

I passaggi critici riguardanti l'utilizzo della terapia antiretrovirale in soggetti con tubercolosi sono quindi rappresentati da:

- Il timing ottimale dell'inizio della cART rispetto alla terapia antitubercolare (TAT);
- La selezione del regime ottimale di terapia antitubercolare e dei farmaci antiretrovirali da associare alla terapia antitubercolare sulla base di valutazioni relative alle interazioni farmacocinetiche potenziali e alla possibile tossicità di sommazione;
- Il rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostituzione (IRIS) dopo l'inizio della cART e la sua gestione.

Timing della terapia antiretrovirale in pazienti con tubercolosi

L'inizio precoce della cART è stato dimostrato ridurre il rischio di progressione di malattia e di morte nei pazienti con infezioni opportunistiche in atto (si veda sezione specifica) [8]. Per quanto riguarda specificamente la tubercolosi, l'inizio della cART prima del termine della TAT riduce significativamente il rischio di morte in pazienti co-infetti [9] e rappresenta uno standard di cura universalmente accettato.

Per quanto riguarda il timing ottimale per l'inizio della TARV lo studio CAMELIA ha dimostrato una riduzione del 34% della mortalità quando la cART era iniziata 2 settimane dopo il trattamento antitubercolare invece che a 8 settimane di distanza [10]. Sulla base di questi dati, l'OMS raccomanda attualmente l'inizio precoce della cART (a 2 settimane o appena possibile) in pazienti che iniziano la terapia antitubercolare, indipendentemente dalla conta dei CD4+ [11]. Tuttavia, due studi successivi (studio STRIDE e la continuazione dello studio SAPiT) sono giunti a conclusioni discordanti: disegnati per verificare una differenza in mortalità o sviluppo di AIDS in soggetti con inizio della cART precoce (2 settimane) o tardivo (8-12 settimane) dopo l'inizio del trattamento

antitubercolare, entrambi hanno dimostrato un beneficio per l'inizio precoce esclusivamente nei soggetti con CD4 < 50 cellule/μL [12-13]. Questi dati sono in realtà compatibili con quelli dello studio CAMELIA, in cui la mediana della conta dei CD4+ dei pazienti arruolati era di 25 CD4+ cellule/μL.

In accordo con quanto affermato nel capitolo "Quando iniziare" (vedi sezione specifica), in pazienti con tubercolosi attiva è fortemente raccomandato un inizio del trattamento antiretrovirale durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei CD4+ e della viremia [AI].

In particolare:

- In pazienti con CD4+ < 50 cellule/μL è fortemente raccomandabile l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della TAT (attesa consigliata per una valutazione precoce di segni e sintomi legati a possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari) [AI];
- In pazienti con linfociti CD4+ compresi tra 50 e 500 cellule/μL è fortemente raccomandabile l'inizio della terapia antiretrovirale tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della TAT [AI];
- In pazienti con linfociti CD4+ > 500 cellule/μL, dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in presenza di una tubercolosi attiva anche ad elevati livelli di linfociti CD4+, il timing della cART andrà stabilito nei singoli casi sulla base di valutazioni costo-beneficio [BII].

In pazienti co-infetti con tubercolosi del sistema nervoso centrale il trattamento precoce (a 1 settimana) non comporta benefici in termini di sopravvivenza rispetto all'inizio tardivo (8 settimane) della cART [14]: in questi pazienti la cART dovrebbe essere iniziata a 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta CD4 iniziale.(BII)

Scelta del regime antitubercolare ed antiretrovirale nel paziente con tubercolosi attiva

La tubercolosi dovrebbe essere trattata con un 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. Il completamento del regime antitubercolare rappresenta un obiettivo fondamentale della gestione clinica del paziente: in Italia vi sono indicazioni che tale tasso sia largamente inferiore al valore raccomandato dell'85% [15].

La scelta del regime cART deve essere adattata alla terapia antitubercolare ottimale nel singolo paziente, considerando le possibili interazioni PK (in particolare con le rifamicine), la sensibilità farmacologica del virus HIV, eventuali comorbidità e altri fattori di rischio per tossicità o bassa tollerabilità di determinate molecole e l'aderenza attesa da parte del paziente verso l'intero trattamento [BI].

Le rifamicine non hanno interazioni farmacologiche clinicamente significative con farmaci antiretrovirali della classe NRTI. Si sconsiglia tuttavia l'uso di d4T, ddI e ddC nei soggetti che assumono isoniazide per il rischio additivo di neuropatia periferica [16] [BIII]. Le rifamicine, in particolare la rifampicina, presentano significative interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali della classe IP e, in misura minore, NNRTI. Tuttavia, è comunque raccomandato che il regime di TAT includa un farmaco rifamicinico per salvaguardare l'efficacia del trattamento [AI]. In modo analogo, il ricorso a regimi cART privi sia di IP che di NNRTI, come quelli con triplo NRTI, in associazione ad una terapia anti tubercolare, è scoraggiato [AIII] per la ridotta efficacia antiretrovirale [17]. Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che

includa rifampicina è rappresentato da un *backbone* nucleosidico più efavirenz (EFV) [BI] [18-26]. I vantaggi di questa strategia consistono nella disponibilità di un numero rilevante di studi clinici che ne dimostrano l'efficacia e la tollerabilità, oltre al beneficio che comporta un "*pill load*" minimo, grazie anche alla disponibilità delle coformulazioni di EFV con tenofovir ed emtricitabina, e di rifampicina con altri antitubercolari di prima linea. Una limitazione maggiore di EFV è rappresentata dalle problematiche legate al suo uso in gravidanza per cui si rimanda alla sezione specifica [22]. La posologia raccomandata di EFV in combinazione con rifampicina è di 600 mg al dì salvo nei soggetti di peso > 60 Kg dove è 800 mg [24-26] [BI]. L'uso di nevirapina in associazione a rifampicina è scoraggiato per l'incremento del rischio di fallimento clinico [27] [CIII]. L'impiego di nevirapina è possibile in associazione a rifabutina, ma questa combinazione non presenta vantaggi e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica rispetto ad altre opzioni terapeutiche. L'impiego di IP potenziati con ritonavir, in associazione a rifampicina è generalmente controindicato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP, sebbene recentemente sai stata dimostrata, seppur in uno studio pilota con bassa numerosità di pazienti, la sicurezza e l'efficacia di lopinavir/r a dosaggio doppio in associazione a schemi contenenti rifampicina con mantenimento di concentrazioni plasmatiche adeguate [28]. L'utilizzo di IP potenziati con ritonavir è possibile se associato a rifabutina, un induttore meno potente dell'isoenzima CYP3A4 rispetto alla rifampicina [BI]. Queste combinazioni trovano indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI. L'efficacia di rifabutina in regimi standard di trattamento antitubercolare è considerata sostanzialmente equivalente a quella di rifampicina, sebbene vi siano minori evidenza da studi clinici. La dose degli IP non deve essere variata quando questi farmaci sono assunti in combinazione con rifabutina [29]. Al contrario, la rifabutina che è a sua volta un substrato dell'isoenzima CYP3A4, tende all'accumulo per l'effetto enzimatico inibente degli IP, e la dose di rifabutina deve essere ridotta a 150 mg a giorni alterni se in associazione a un inibitore delle proteasi [30].Tuttavia, studi recenti di farmacocinetica di rifabutina somministrata in associazione con lopinavir/ritonavir dimostrano che in una quota rilevante di soggetti le concentrazioni seriche di farmaco sono al di sotto del *range* terapeutico [31-32]. Poiché basse concentrazioni di rifabutina sono state correlate ad un *outcome* sfavorevole della terapia [33], è raccomandata l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con ritonavir/lopinavir [BI]. Regimi cART più complessi (es. associazioni di due IP più ritonavir ovvero di IP e NNRTI) è da riservare a casi in cui l'impiego sia strettamente indispensabile [CIII] e sotto attento monitoraggio clinico e di TDM [CI][34]. In presenza di una TAT, l'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche [30][CI]. Riguardo all'utilizzo combinato dei farmaci antitubercolari in associazione alle nuove classi di farmaci antiretrovirali la letteratura non è ancora in grado di fornire al momento dati conclusivi e indicazioni precise. Riguardo all'utilizzo degli inibitori dell'integrasi, è stato segnalato come la rifampicina sia in grado di diminuire di circa il 40-60% le concentrazioni plasmatiche di raltegravir [35]. Rifampicina induce l'enzima UGT1A1 portando all'aumento della glucoronidazione e alla conseguente riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir [36]. Tuttavia, in attesa di risultati provenienti da trial clinici attualmente in corso, iniziali esperienze "real life" hanno riportato risultati incoraggianti in termini di tollerabilità, sicurezza e efficacia di regimi contenenti raltegravir (800 mg BID) in associazione a rifampicina [37]. Al contrario, non sembrano esserci sostanziali controindicazioni all'utilizzo di raltegravir in associazione a rifabutina. In questo caso, infatti, non sono state segnalate significative interazioni farmacologiche nell'utilizzo concomitante dei due trattamenti [36]. Per quanto riguarda invece l'utilizzo degli inibitori del CCR5, è stato segnalato come la rifampicina possa diminuire di circa 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 in maniera controllata l'efficacia farmacocinetica di questa combinazione. L'associazione pertanto di rifampicina a maraviroc non dovrebbe essere considerata. Al momento non ci sono invece dati in letteratura riguardo l'utilizzo combinato e l'iterazione farmacologica tra maraviroc e rifabutina. Al fine di migliorare l'aderenza, riducendo il carico

farmacologico, sono preferibili, quando disponibili, molecole coformulate di antiretrovirali, somministrabili in unica dose giornaliera e senza vincoli a pasti o ad altri momenti della giornata [CI]. Ad oggi, tuttavia, sono disponibili pochi studi di aderenza condotti specificatamente su terapie combinate cART-terapia antitubercolare [38].

In pazienti che sviluppino la tubercolosi in corso di cART, si raccomanda di proseguire la cART senza alcuna interruzione, eventualmente adeguando il regime antiretrovirale a quello antitubercolare secondo i principi discussi nelle sezioni precedenti [AI].

Rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostituzione dopo l'inizio della HAART

In seguito all'inizio della terapia antitubercolare, i pazienti in trattamento con cART possono presentare reazioni paradosse (linfoadenopatia, febbre o aumento degli infiltrati polmonari) con una frequenza 5 volte maggiore rispetto ai pazienti cART *naive*. Una riattivazione acuta della risposta immunitaria Th1contro gli antigeni micobatterici sembra essere la causa più probabile per spiegare la patogenesi dello sviluppo di queste manifestazioni nei pazienti HIV/TB coinfetti dopo l'inizio del trattamento antiretrovirale.

Tale reazione paradossa in corso di TB e HIV è definita sindrome da immunoricostituzione (IRIS). L'IRIS si osserva nel 8-43% dei pazienti con tubercolosi attiva [39-40]. I fattori predittivi di IRIS sono rappresentati dal basso valore di linfociti CD4+ (< 50 cellule/μL) alla diagnosi di tubercolosi, dalla severità della malattia tubercolare, e dall'intervallo di tempo tra l'inizio della TAT e la cART [6,40]. La maggior parte dei casi di IRIS si sviluppano nei primi tre mesi di dall'inizio della TaT e in una mediana di 11-22 giorni dall'inizio della cART [6, 18, 40]. Ritardare l'inizio della cART dopo il primo mese dall'inizio della TaT può ridurre l'incidenza e la severità di IRIS. Sebbene siano documentati casi sporadici di decesso imputabili alla IRIS in corso di tubercolosi, tale reazione non appare un determinante significativo di mortalità nel paziente coinfetto [39]. E'invece documentato un incremento della morbidità e del tempo di ospedalizzazione in associazione alla IRIS. Tali eventi negativi possono essere significativamente ridotti dall'impiego di farmaci corticosteroidei [41].

In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII]. Nei casi lievi-moderati la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei [AII]. Nei casi severi è indicato l'uso di metilprednisolone 1.5mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0.75 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane [AI].

La "*TB-unmasked*" si definisce come la progressione di una malattia tubercolare subclinica non precedentemente diagnosticata ma già presente nel momento di inizio della terapia antiretrovirale. Il meccanismo patogenetico alla base della *TB-unmasked* è rappresentato dall'improvviso e rapido recupero della risposta immune patogene-specifica durante il periodo immediatamente successivo all'inizio della cART. Al fine di identificare precocemente l'eventuale presenza di una *TB-unmasked* è quindi necessario che strategie di screening per una diagnosi di una malattia tubercolare subclinica siano poste in atto diffusamente prima di iniziare un trattamento antiretrovirale.

L'immunoricostituzione in corso di terapia antiretrovirale può indurre la positivizzazione di un TST o di un test IGRA negativi al momento dell'inizio della cART stessa (infezione tubercolare latente, ITL- *unmasked*), ponendo indicazione all'offerta di un ciclo di trattamento per ITL (vedi sezione specifica). Pazienti con linfociti CD4+ < 200 cellule/μL prima dell'inizio della cART con un test TST o IGRA negativo dovrebbero ripetere tali test dopo l'inizio della cART quando la conta dei linfociti CD4+ avrà superato il valore di 200 cellule/μL [BII].

Tabella 1 - Principi di utilizzo della terapia antiretrovirale in soggetti con tubercolosi

	RACCOMANDAZIONI	COMMENTI
Quando iniziare	E' fortemente raccomandato un inizio del trattamento antiretrovirale durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei CD4+ e della viremia [AI].	- In pazienti con CD4 <50 cellule/μL è fortemente raccomandabile l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della TAT (attesa consigliata per una valutazione precoce di segni e sintomi legati a possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari) [AI]; - In pazienti con linfociti CD4+ compresi tra 50 e 500 cellule/μL è fortemente raccomandabile l'inizio della terapia antiretrovirale tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della TAT [AI]; - In pazienti con linfociti CD4+ > 500 cellule/μL, dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in presenza di una tubercolosi attiva anche ad elevati livelli di linfociti CD4+, il timing della cART andrà stabilito nei singoli casi sulla base di valutazioni costo-beneficio [BII].
Come iniziare	Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che includa rifampicina è rappresentato da un backbone nucleosidico più efavirenz (EFV) [BI]. L'utilizzo di IP, potenziati con ritonavir, è possibile se associato a rifabutina [BI]. Queste combinazioni trovano indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI.	L'impiego di IP, potenziati con ritonavir in associazione a rifampicina è generalmente controindicato .
Sindrome da immunoricostituzione (IRIS) dopo inizio di HAART	Ritardare l'inizio della cART dopo il primo mese dall'inizio della TAT può ridurre l'incidenza e la severità di IRIS, anche se non è raccomandabile in pazienti con linfociti CD4+ < 350 cellule/μL [AI]. In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII].	

Screening e trattamento dell'infezione tubercolare latente

L'infezione da HIV incrementa significativamente il rischio di progressione da infezione tubercolare latente (ITL) a malattia tubercolare attiva dal 5-10% nel corso della vita al 10% all'anno [42]. Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a test per ITL al momento della prima diagnosi [AI]. Soggetti con test negativo per ITL, ma appartenenti a gruppi a rischio per esposizione a *M.tuberculosis*, dovrebbero essere sottoposti a test per ITL a cadenza annuale [AIII]. La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del test tubercolinico cutaneo (TST) (indurimento $\geq$ 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 ™). E' preferibile condurre lo screening per ITL con il TST e con un test IGRA simultaneamente [BIII].

Persone con infezione da HIV ed 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 con isoniazide 300 mg/die per 6 mesi [AI]. Il trattamento dovrebbe essere complementato dalla piridossina per ridurre il rischio di neuropatia periferica [BIII]. In persone in cui l'isoniazide non può essere somministrata o che siano intolleranti alla somministrazione di isoniazide, può essere impiegato il regime alternativo rifampicina 600 mg/die per 4 mesi oppure rifabutina 300 mg/die per 4 mesi [BIII]. Persone con infezione da HIV che siano state esposte a casi affetti da TB polmonare contagiosa dovrebbero iniziare un ciclo di trattamento per ITL indipendentemente dal risultato dei test diagnostici per ITL [AII].

Sorveglianza dell'infezione da HIV in soggetti con nuova diagnosi di tubercolosi

In considerazione dell'incremento della prevalenza di infezione da HIV tra i soggetti con tubercolosi, il test per HIV dovrebbe essere offerto a tutti i soggetti al momento della diagnosi di tubercolosi [AI]. La sorveglianza dell'infezione da HIV in pazienti con TB rappresenta un indicatore essenziale per stimare la sovrapposizione delle due epidemie ed è incluso dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) tra gli indicatori necessari per monitorare il fenomeno in tutti i paesi membri. Questo indicatore risulta inoltre essenziale per la stima dei bisogni sanitari generati dalla coinfezione TB/HIV in termini di assistenza sanitaria. 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].

Tabella 2 - Gestione delle interazioni farmacologiche nel trattamento della coinfezione HIV/TB

TRATTAMENTO INFEZIONE HIV	TRATTAMENTO TB	INTERAZIONI	RACCOMANDAZIONI
IP/r LPV, FPV, ATV, IDV, DRV, TPV	Rifampicina	Rifampicina riduce Cmax e AUC in modo significativo; aumentando dose di IP aumenta la tossicità e non si ottiene una significativa correzione dell'interazione	Generalmente da non utilizzare§
	Rifabutina	Modesta riduzione delle concentrazioni degli IP; ritonavir aumenta le concentrazioni di rifabutina con conseguente potenziale aumento della tossicità	Necessario modificare la dose di rifabutina a 150 mg a giorni alterni. Alcuni esperti suggeriscono 150 mg QD almeno nella fase di induzione *
NNRTI EFV	Rifampicina	Rifampicina riduce le concentrazioni plasmatiche di EFV del 20%	La posologia raccomandata di EFV in combinazione a rifampicina dipende dal peso**
	Rifabutina	EFV aumenta la clearance di rifabutina del 30-40%	Il dosaggio di rifabutina dovrebbe essere aumentato a 450-600 mg al giorno o 600 mg 3 volte alla settimana

NNRTI NVP	Rifampicina	Rifampicina riduce l'AUC di NVP del 37-58% e la Cmin del 37-68%	Non co-somministrare
	Rifabutina	Minime interazioni	Co-somminostrazione effettuabile in modo sicuro alle dosi standard
NNRTI ETV (etravirina)	Rifampicina	Significative interazioni della rifampicina sulle concentrazioni plasmatiche di ETV	Non co-somministrare
II RAL	Rifampicina	Rifampicina riduce Cmax e AUC; decremento delle concentrazioni plasmatiche del 60-70%;	Generalmente non raccomandato; tuttavia, l'aumento del dosaggio di RAL a 800 mg BID al giorno migliora Cmax e AUC
	Rifabutina	Rifabutina riduce la concentrazione di RAL del 20%	Somministrare rifabutina al dosaggio 300 mg QD in associazione a RAL 400 mg BID
Inibitori del CCR5 Maraviroc	Rifampicina	Rifampicina riduce le concentrazioni di maraviroc > 60%	Non co-somministrare o se necessario aumentare il dosaggio di maraviroc a 600 mg BID
	Rifabutina	Segnalazioni di modesto impatto di rifabutina sulle concetrazioni plasmatiche di maraviroc	Somministrare maraviroc al dosaggio di 300 mg BID in associazione a rifabutina 300 mg QD
IF Enfuvirtide	Rifampicina Rifabutina	Nessuna interazione	Nessuna modifica di dosaggio
* è raccomandato il TDM perchè studi di farmacocinetica di rifabutina somministrata in associazione con LPV/r dimostrano che in una quota rilevanti di soggetti le concentrazioni sieriche di farmaco sono al di sotto del range terapeutico [29] ** La dose di 600 mg/die è consigliata nei soggetti con peso corporeo < 55 Kg e in pazienti di razza nera, asiatica o ispanica, nei quali questa posologia appare associata a equivalente efficacia e minori eventi avversi rispetto a quella di 800 mg/die [18-23]. § dati di farmacocinetica supportano un possibile incremento di LPV/r ad 800/200 BID [28]			

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Nonostante la disponibilità di potenti terapie antiretrovirali di combinazione, le infezioni opportunistiche (I.O.) costituiscono un'importante causa di morbilità e mortalità in corso di infezione da HIV. Nei paesi in via di sviluppo ciò può derivare dalle difficoltà nella organizzazione di una adeguata assistenza sanitaria; nei paesi industrializzati è invece sostenuto principalmente da due condizioni:

a) Mancato controllo con la terapia antiretrovirale (ART) della infezione da HIV per scarsa aderenza, tossicità, interazioni farmacologiche, trasmissione di ceppi di HIV-1 resistenti;
b) Insorgenza di infezioni opportunistiche in soggetti ignari della loro condizione di sieropositività (*AIDS presenters*).

Di qui la necessità da parte dei clinici di conoscere le strategie ottimali di prevenzione e terapia delle principali I.O., sottolineando l'importanza della ART nella gestione delle I.O. stesse.

La terapia antiretrovirale nelle infezioni opportunistiche acute

<u>Quando iniziare la terapia antiretrovirale in corso di infezione opportunistica acuta</u>

Una ART efficace rappresenta la migliore strategia per il controllo e prevenzione delle I.O. [AI] [1-3]. La soppressione della replicazione virale e l'incremento dei linfociti CD4 con recupero della immunità patogeno-specifica sono fondamentali nel ridurre il rischio di I.O.

In assenza di controindicazioni, la terapia antiretrovirale deve essere iniziata nelle fasi precoci di un'infezione opportunistica acuta [AI] [4,5].

Il momento di inizio della ART può variare in rapporto alla infezione opportunistica (Tabella 1). Per quanto riguarda le raccomandazioni per singola patologia opportunistica si faccia riferimento alla specifica sezione sulla terapia ART in corso di infezione cronica con AIDS. La ART 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 (SK) cutaneo e mucoso localizzato, infezione da herpes simplex multiresistente [AII] [6-8].

In corso di polmonite da *P.jirovecii*, l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, entro 2 settimane dalla diagnosi, è associato ad una riduzione significativa di nuovi eventi AIDS e morte [5].

Per quanto riguarda le raccomandazioni relative all'inizio della ART in corso di tubercolosi, si faccia riferimento alla specifica sezione. In generale, nei pazienti con tubercolosi polmonare incominciare la ART durante la terapia antitubercolare produce sostanziali benefici clinici a prescindere dal valore dei CD4+ e della viremia di HIV [9].

Argomenti contro un inizio della ART contemporaneo alla diagnosi di I.O. includono tossicità farmacologiche che possono sommarsi a quelle causate dai farmaci antiretrovirali, interazioni tra farmaci, e la potenziale sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS).

In generale, in corso di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare un'IRIS, quali infezioni da micobatteri atipici o infezione da CMV sembra essere opportuno un inizio della ART più tardivo. In particolare, nei pazienti con meningite criptococcica è raccomandato rimandare

l'inizio della terapia ART fino al completamento della fase di induzione della terapia antimicotica [10].

Tabella 1 – Inizio della terapia antiretrovirale in corso di infezione opportunistica acuta

ELEMENTI CHE DEVONO ESSERE PRESI IN CONSIDERAZIONE INCLUDONO IL GRADO DI IMMUNOSOPPRESSIONE, LA DISPONIBILITÀ DI UNA TERAPIA EFFICACE PER LE I.O., LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE E TOSSICITÀ SOVRAPPOSTE, E IL RISCHIO DI IRIS
In assenza di evidenti contraindicazioni, è raccomandato l'inizio precoce della ART nelle fasi iniziali di una I.O. acuta
Un inizio immediato della ART è fortemente raccomandato nei pazienti con infezioni opportunistiche per le quali non ci sono terapie specifiche efficaci, come criptosporidiosi, microsporidiosi, leucoencefalite multifocale progressiva (PML), sarcoma di Kaposi (SK) cutaneo e mucoso localizzato, infezione da herpes simplex multiresistente [AII]
Nei pazienti con PCP un inizio immediato della ART è fortemente raccomandato entro le 2 settimane dalla diagnosi [AI]
Nelle I.O. in cui il rischio di IRIS è più elevato (tubercolosi, meningite criptococcica, infezioni da micobatteri atipici infezione da CMV), un inizio più tardivo della ART può essere preso in considerazione

Sindrome da immunoricostituzione infiammatoria (IRIS)

Si tratta di una reazione infiammatoria paradossa che si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di I.O. o comparsa di nuove manifestazioni, entro le prime 4-8 settimane dall'inizio della ART. E' stata descritta in corso di micobatteriosi, polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PCP), Toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, Criptococco e PML [11,12].

Strategie in grado di prevenire la IRIS mediante identificazione di possibili infezioni opportunistiche latenti durante la fase iniziale della ART devono essere messe in atto [BII] [13, 14]. Soprattutto nei pazienti con tubercolosi, infezione da *mycobacterium avium-complex* (MAC), retinite da CMV, criptococcosi e PML, all'inizio della terapia ART il paziente deve essere attentamente monitorato per il rischio di insorgenza di IRIS **[**AII**]** [15].

L'IRIS va trattata con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o steroidi per controllare la sintomatologia clinica e la ART deve essere continuata. L'interruzione della ART va presa in considerazione solo se il quadro clinico della IRIS è grave e soprattutto nei casi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale [CIII].

Scelta dei farmaci antiretrovirali

Non esistono evidenze che spingano a scegliere la ART sulla base del tipo di infezione IO in atto, ma la combinazione della ART e delle terapie per le I.O. devono essere attentamente selezionate al fine di evitare tossicità sovrapposte a livello epatico, renale e midollare [AII] [4].

Gestione delle infezioni opportunistiche in corso di ART

Quando una I.O. compare nelle prime 12 settimane di ART, va iniziato il trattamento specifico per la I.O. e la terapia antiretrovirale va continuata **[**AIII] [1, 2] (Tabella 2). In questa fase va presa in considerazione l'ipotesi di una IRIS.
Quando una I.O. insorge dopo 12 settimane di ART, nonostante la soppressione virologica, va iniziata la terapia della I.O. e la ART deve essere continuata [AIII]. Se la risposta immunologica

è subottimale, può essere presa in considerazione una modifica o un'intensificazione della ART [CIII], al fine di ottimizzare il recupero immunologico.

Nel caso di infezione opportunistica in corso di fallimento virologico, al trattamento della I.O. va accompagnato un cambiamento della ART guidato da un test di resistenza [AI].

Tabella 2 – Gestione delle infezioni opportunistiche in corso di terapia antiretrovirale

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	CONSIDERAZIONI
<12 settimane di ART	- Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare ART [AIII] - Considerare IRIS
>12 settimane di ART con soppressione virologica e recupero immunologico	- Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare ART [AIII] - Considerare IRIS - Valutare se modificare o intensificare la ART in caso di recupero subottimale dei linfociti CD4+ [CIII]
>12 settimane di ART con fallimento virologico	- Effettuare test di resistenza [AI] - Somministrare terapia anti-I.O. - Modificare ART [AI]

Profilassi delle infezioni opportunistiche

Il rischio di I.O. è elevato nei pazienti che presentano una severa immunodepressione: tale rischio riguarda sia i pazienti "*advanced naive*" sia quelli con incompleto recupero immunologico o fallimento viro-immunologico in corso di ART. Pertanto, i pazienti con un basso numero di linfociti CD4 devono essere sottoposti a profilassi primaria nei confronti delle I.O. [AII] e tale profilassi deve essere iniziata il prima possibile [AI] [4].
I chemioterapici utilizzati per la profilassi possono essere prescritti insieme ai farmaci antiretrovirali e ad altri concomitanti trattamenti per le I.O., tenuto conto delle interazioni farmacologiche (Tabella 3).

Tabella 3 - Schemi di profilassi primaria delle infezioni opportunistiche

PATOGENO	INDICAZIONI	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVE
Pneumocystis jiroveci	Linfociti CD4+ <200 cellule/µL [AI] o candidosi orofaringea [AII] CD4+ <14% o storia di I.O. AIDS-correlate [BII]	TMP-SMX forte per os 1 cpr/die [AI]	- TMP/SMX forte per os 1 cpr 3 volte la settimana [BI] -Pentamidina aerosol 300 mg 1 volta al mese [BI] - Dapsone cpr 100 mg/die o 50 mg ogni 12 ore [BI] - Dapsone cpr 50 mg/die + pirimetamina cpr 50 mg/la settimana + acido folinico cpr 25 mg 1 volta la settimana [BI] - Atovaquone cpr 1500 mg/die [BI]
Toxoplasma gondii	Sierologia IgG positiva per Toxoplasma, pazienti con linfociti CD4+ < 100 cellule /µL [AII]	TMP-SMX forte 1 cpr/die [AII]	- TMP/SMX forte 1 cpr 3 volte/settimana [BIII] - Dapsone cpr 50 mg/die + pirimetamina cpr 50 mg una

	In pazienti con sierologia negativa che ricevono profilassi per PCP non attiva contro T. gondii rieseguire sierologia per toxoplasma se linfociti CD4+ scendono <100 cellule/μL [CIII] Iniziare la profilassi in caso di sieroconversione [AII]		volta la settimana + acido folinico cpr 25 m una volta la settimana [BI]
MAC	Numero CD4+ <50 cellule/μL dopo aver escluso una infezione in atto da MAC [AI]	- Azitromicina cpr 1200 mg 1 volta la settimana [AI] - Claritromicina cpr 500 mg ogni 12 ore [AI] - Azitromicina cpr 600 mg 2 volte la settimana [BIII]	Rifabutina cpr 300 mg/die [BI] (interagisce con molti ARV, possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio); escludere l'infezione tubercolare attiva prima di iniziare rifabutina

La profilassi può essere interrotta qualora sia stato ottenuto uno stabile recupero immunologico con la ART [AI] (Tabella 4) [16-19].

Tabella 4 – Criteri di interruzione e ripresa della profilassi per le infezioni opportunistiche

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	**CRITERI PER INTERROMPERE LA PROFILASSI PRIMARIA**	**CRITERI PER INTERROMPERE LA PROFILASSI SECONDARIA/TERAPIA DI MANTENIMENTO**	**CRITERI PER RIPRENDERE LA PROFILASSI**
PCP	CD4+ >200 cellule/μL per ≥3 mesi in risposta alla ART [AI]	Incremento e valori CD4+ >200 cellule/μL per 3 mesi in risposta alla ART [BII] Se PCP si manifesta con CD4+ > 200 cellule/μL la profilassi va continuata indefinitivamente [CIII]	CD4+ < 200 cellule/μL [AIII] o se recidiva PCP con CD4 >200 cellule/mL
Toxoplasmosi	CD4+ >200/μL per ≥3 mesi in risposta alla ART [AI]	CD4+ >200 /μL per >3 mesi in risposta alla ART[AI]	CD4+ <100–200 cellule/μL [AIII]
Infezione da MAC	CD4+ >100 cellule/μL per >3 mesi in risposta alla ART [AI]	Se presenti i seguenti criteri [BII]: - almeno 12 mesi di terapia anti-MAC - no evidenza di segni e sintomi di MAC - CD4+ >100 cellule/mL per almeno 6 mesi in risposta alla ART [BII]	CD4+ < 50 cellule/μL [AIII]
Criptococcosi	Non applicabile	Se presenti i seguenti criteri [BII]: - Completamento terapia di induzione - non evidenza di segni e sintomi di criptococcosi - CD4+ >200 cellule/mL per almeno 6 mesi in risposta alla ART	CD4+ <200 cellule/μL [AIII] (solo profilassi secondaria)
Retinite da CMV	Non applicable	CD4+ > 100 cellule/μL per 3-6 mesi in risposta alla ART [BII] (dopo videat oftalmologico) Follow-up oftalmologico ogni 3 mesi [AII]	CD4+ <100 cellule/μL [AIII] (solo profilassi secondaria)
Leishmaniosi viscerale	Non applicable	Incremento e valori stabili (> 3-6 mesi) dei CD4+ (> 350 cellule/μL) in risposta alla ART [CIII]	Nessuna raccomandazione

Dal momento che l'aderenza alla profilassi anti-PCP non è eccellente, è stata studiata la possibilità di interrompere la profilassi con valori di CD4+ <200 cellule/μL. Uno studio di coorte suggerisce che può essere sicuro interrompere la profilassi anti-PCP anche nei pazienti con CD4+ tra 100 e 200 cellule/μL e viremia soppressa [20].

E' raccomandata una immunoprofilassi con vaccinazione anti-pneumococcica in tutti i pazienti con linfociti CD4+ > 200 cellule/μL e che non siano stati vaccinati nei precedenti 5 anni [AII] [21]. L'efficacia del vaccino anti-pneumococcico nei soggetti con linfociti CD4+ < 200 cellule/μL non è chiaramente dimostrata, anche se il vaccino può essere offerto [CIII]. La vaccinazione annuale con vaccino anti-influenzale inattivato è raccomandata in tutti i pazienti HIV+ [AIII].

Considerazioni speciali in gravidanza

L'epidemiologia, le manifestazioni cliniche e lo spettro delle infezioni opportunistiche in gravidanza non differiscono rispetto alle donne non gravide con livelli di linfociti CD4+ comparabili. A causa della gravità della maggior parte delle I.O. nei soggetti HIV+, in gravidanza non devono essere differite le procedure diagnostiche e le terapie prescritte. Per le donne HIV+, non in ART e con I.O. in atto, deve essere incoraggiato un inizio immediato della ART in associazione al trattamento della I.O. [AIII] [2]. Le donne con una I.O. attiva e in ART nel primo trimestre con farmaci la cui sicurezza in gravidanza non è pienamente accertata dovrebbero essere sottoposte ad una dettagliata valutazione ecografica tra la settimana 18 e 20 di gestazione.

SEZIONE 3

Popolazioni a cui porre particolare attenzione

PAZIENTE ANZIANO

I pazienti anziani (di età superiore ai 50 anni) sono oggi in aumento, sia per l' invecchiamento delle persone con HIV in cART, sia per la maggiore incidenza di nuove infezioni: dati del Centro Operativo AIDS 2010 mostrano che i soggetti anziani costituiscono il 15,7% delle nuove diagnosi di HIV [1]. Il paziente HIV "anziano" si caratterizza (Tabella 1) per la più rapida progressione verso eventi AIDS e morte [2, 3, 33], la più veloce riduzione dei linfociti T CD4+ [4], la maggiore frequenza [5,6] di patologie concomitanti, il maggiore tasso di ospedalizzazione [39] e l'elevata frequenza di decessi per cause non HIV-correlate (eventi cardiovascolari 22%, insufficienza epatica 22%, tumori 12%, altre cause 44%) [7-40]. La diagnosi di infezione da HIV viene posta spesso in stadio clinico avanzato o al momento dell'insorgenza di patologie opportuniste [8,41], con un rischio di morte 2.4 volte più elevato rispetto ai soggetti più giovani [42].

Terapia antiretrovirale

Non vi sono studi clinici randomizzati e controllati che valutino l'efficacia e tollerabilità della cART nel paziente anziano. Le osservazioni fornite dagli studi di coorte evidenziano come la cART migliori la sopravvivenza [9, 10], pur persistendo, rispetto ai soggetti più giovani, un rischio di progressione clinica più elevato anche per valori di CD4+ > 350 cellule/µL [11, 12].

La coorte NA-ACCORD ha valutato l'effetto dell'età sulla risposta immunovirologica alla cART: è stata confermata una significativa riduzione del recupero immunologico nei soggetti più anziani; l'età non sarebbe invece correlata a migliore risposta virologica né vi sarebbero differenze significative legate alle diverse associazioni di farmaci [33]. Studi precedenti avevano evidenziato come i pazienti anziani raggiungono la soppressione virologica in percentuale significativamente maggiore rispetto ai più giovani, attribuendo questo risultato ad una migliore aderenza [9, 10, 13-16].

Il minore incremento dei linfociti CD4+, in particolare nel primo anno di terapia, viene correlato con l'involuzione timica caratteristica dell'invecchiamento [9, 10, 17-20, 34]. Il ridotto recupero immunologico, anche con cART virologicamente efficace, e l'elevata frequenza di comorbilità sono fra le cause della maggiore progressione clinica e mortalità [9,19-21,43] e suggeriscono un inizio della terapia più precoce nei pazienti anziani [33, 35].

E' dunque anche moderatamente raccomandato, nel soggetto asintomatico con più di 50 anni, considerare l'inizio della cART con valori di CD4+ al basale anche oltre le 500 cellule/µL (vedi capitolo "Quando iniziare" per le evidenze). Analoghe indicazioni si ritrovano nelle Linee Guida DHHS [44], mentre il Work Group for the HIV and Aging Consensus Project [45] considera la possibilità di iniziare un trattamento antiretrovirale in soggetti anziani indipendentemente dal numero dei CD4 in presenza di HIV-RNA > 50.000 copie/ml, in caso di rapido declino dei CD4 (>100 cellule/µL negli ultimi 12 mesi), di elevato rischio cardiovascolare, in presenza di nefropatia o epatopatia cronica da HBV.

Tollerabilità e tossicità

Alcuni fattori legati all'età, come alterata funzionalità epatica e renale, possono influenzare il metabolismo e la tollerabilità della cART. Nei pazienti > 50 anni è più frequente l'aumento di glicemia, colesterolo, trigliceridi e riduzione dell'emoglobina. Queste alterazioni, così come gli effetti collaterali di tipo neurologico e psichiatrico, sono responsabili del maggiore rischio di interruzione della cART durante il primo anno per cause diverse dal fallimento virologico [7, 9, 18, 19, 35-37].

La scelta della terapia deve essere individualizzata sulla base delle comorbosità e delle eventuali interazioni farmacologiche [BIII]. La valutazione basale ed il monitoraggio in corso di terapia del paziente anziano deve considerare che (Tabella 2):

- Le *comorbosità* sono più frequenti in età avanzata: sia HIV [46,47] che la cART possono favorirne la progressione. Di particolare importanza sono: patologie cardiovascolari, endocrino/metaboliche, renali, alterazioni cognitive e sindromi depressive [7, 22-25, 37, 38,47]. *Nella valutazione di base sono indicati: glicemia a digiuno, profilo lipidico (colesterolo totale, c-HDL c-LDL, trigliceridi), calcolo del rischio cardiovascolare con Framingham score o score da progetto cuore* [26]*, esame urine, creatinina clearance o calcolo del GFR con MDRD. Tali esami andranno ripetuti ogni 6-12 mesi* [AII].

- *Valutazione psichiatrica, neurocognitiva e neuropsicologica dovrebbe essere eseguita alla valutazione basale e ripetuta ogni anno* [AII]. *Il deficit cognitivo, così come la depressione, peggiora la qualità della vita e può ridurre la aderenza alla cART* [25,47- 50].

- *Osteoporosi ed osteopenia* sono correlate all'età, ad HIV, al deficit di vitamina D e all'uso di antiretrovirali [27-29]. *L'impiego della DEXA ed il dosaggio di 25-OH vitamina D è indicata nella valutazione di base e va ripetuta ogni 2 anni* [AIII].

- La progressione delle *epatiti croniche da HCV ed HBV* verso la cirrosi e lo scompenso epatico è più rapida nei pazienti senior [30]. *Si raccomanda fortemente di valutare la presenza di coinfezioni con virus epatitici, stadiare la malattia ed il grado di fibrosi (AST, ALT, ALP, ecografia, biopsia, fibroscan e/o markers serici di fibrosi), con follow-up ogni 6-12 mesi* [AII].

- *Malattie sessualmente trasmesse*. Dato il più frequente contagio per via sessuale [8,16], *è fortemente raccomandato lo screening per le patologie sessualmente trasmesse* [AII].

- Il rischio di *patologie oncologiche*, soprattutto non-HIV correlate, è elevato con mortalità superiore a quella attesa per l'età [31, 40]. *Lo screening per le patologie neoplastiche della cervice uterina, della mammella, della prostata, del colon, dell'ano e del polmone dovrebbe essere incluso nella valutazione iniziale dei pazienti anziani HIV e ripetuto ogni 1-3 anni* [AII].

- I farmaci antiretrovirali presentano numerose *interazioni farmacologiche* con farmaci frequentemente utilizzati per il trattamento cronico di patologie non-HIV correlate. I pazienti anziani sono più frequentemente sottoposti a politrattamenti, con potenziali ripercussioni sulla tollerabilità e sulla aderenza alla cART [51]. Si raccomanda ad ogni visita di effettuare una completa anamnesi farmacologica [45], con particolare attenzione ai farmaci autosomministrati [BIII], e di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

- *Vaccinazioni:* alcune patologie possono essere prevenute mediante vaccinazione riducendo il rischio di patologie ad andamento grave specie nel paziente anziano immunodepresso. Si invita a consultare la parte specifica di queste Linee Guida.

Tabella 1 - Caratteristiche del paziente anziano HIV positivo

- Rapida progressione infezione - Rapida riduzione CD4+ - Numerose comorbosità (cardiovascolari, renali, metaboliche, cognitive) - Frequente la politerapia con farmaci per il trattamento delle comorbilità non-HIV correlate - Maggiore ospedalizzazione - Maggiore mortalità per cause non AIDS correlate - Diagnosi HIV in fase avanzata di infezione

Tabella 2 - Paziente anziano: indicazioni per valutazione basale e follow-up in corso di cART

		FOLLOW-UP	**FORZA/EVIDENZA**
VALUTAZIONE AL BASALE	- Glicemia basale - Profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) - Valutazione del rischio cardiovascolare - Creatinina *clearance* (o GFR con MDRD) - Esame urine	ogni 6-12 mesi	[AII]
	Screening per patologie neoplastiche: - della cervice uterina - della mammella - della prostata - del colon - dell'ano - del polmone	ogni 1-3 anni	[AII]
	- DEXA - Dosaggio 25OH-vitamina D	ogni 2 anni	[AIII]
	- Valutazione coinfezione con virus epatitici - AST, ALT, ALP, ecografia - Stadiazione con marcatori serici surrogati di fibrosi e/o fibroscan	ogni 6-12 mesi	[AII]
	- *Markers* sierologici di MTS (sifilide, HBV)	ogni anno	[AIII]
	- Test per la ricerca di *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*, infezioni da HPV		[BII]
	- Valutare presenza di sindrome depressiva e danni cognitivi	ogni anno	[AII]
	- Vaccinazioni	Secondo indicazione	Si veda parte relativa delle LG
TERAPIA ANTIRETROVIRALE	- Inizio terapia con CD4+ > 500 cellule/µL - Valutazione interazioni farmacologiche - Monitoraggio farmacologico mediante TDM (*Therapeutic drug monitoring*)		[BII] [BIII] [CIII]

PAZIENTE DONNA

Oltre il 50% delle persone con infezione da HIV nel mondo sono donne e la predominante modalità di trasmissione di HIV risulta essere quella eterosessuale. Pur tuttavia, tale popolazione è penalizzata rispetto a quella maschile sia per condizioni economico-sociali sia per aspetti correlati più propriamente all'infezione da HIV (prevenzione e counselling, ritardo nella diagnosi e nell'accesso alla cure, mancanza di studi di genere). Occorre predisporre, laddove possibile, un circuito integrato di gestione delle problematiche assistenziali per le donne con infezione da HIV che comprenda non solo il trattamento dell'infezione stessa, ma anche specifici programmi di screening e prevenzione che riguardano la donna in generale.

Inizio del trattamento antiretrovirale e risposta alla terapia antiretrovirale: differenze di genere

Non vi sono differenze di genere su quando iniziare la terapia antiretrovirale e sulla risposta immunovirologica. Infatti, numerosi studi clinici e di coorte come pure una metanalisi su 43 studi registrativi di 16 nuovi agenti antiretrovirali, pur con il limite della scarsa numerosità di donne incluse (<30%), hanno osservato una sostanziale equivalenza di risposta sia per genere sia per età [1-8]. Tuttavia alcuni recenti dati hanno evidenziato un aumentato rischio di fallimento virologico nelle pazienti *naive* che iniziano il trattamento con ATV/r vs EFV, indipendentemente dal backbone utilizzato [9], ed un maggior tasso di "drop-out" nel primo anno di trattamento con Lopinavir/r [10]

Numerosi studi indicano inoltre che le donne, rispetto al sesso maschile, accedono alla terapia antiretrovirale più tardivamente soprattutto se questa comprende un inibitore delle proteasi [11, 12]. E' ancora controverso se ci sia una differenza di genere nella aderenza alla terapia anche se una recente metanalisi riporta una minore aderenza nelle donne rispetto agli uomini in 30 dei 44 studi analizzati, sottolineando la vulnerabilità del genere femminile rispetto alla terapia antiretrovirale in rapporto alla presenza di depressione, mancanza/assenza di supporti relazionali, giovane età, abuso di sostanze e/o alcol, regimi terapeutici complessi, auto-percezione di lipodistrofia, distrurbi del sonno e alti livelli di stress psicofisico [13].

E' necessario quindi che nuovi studi clinici, rivolti alla sperimentazione di nuove molecole o a nuove strategie terapeutiche, arruolino un adeguato numero di donne per evidenziare meglio tali problematiche. Sono dunque auspicabili studi clinici controllati che arruolino un numero di donne sufficienti per il raggiungimento di un adeguato campione in grado di valutare le differenze di genere riguardanti l'accesso, l'aderenza, le tossicità e la risposta alla terapia antiretrovirale.

Quindi:

- *Non vi sono differenze significative di genere nella risposta complessiva alla terapia antiretrovirale* [AI].

Le considerazioni sulla terapia antiretrovirale nella donna HIV-positiva sono riportate in Tabella 1.

Le tossicità correlate alla terapia antiretrovirale: differenze di genere

Molti studi confermano che le donne HIV positive modificano o interrompono la terapia antiretrovirale più frequentemente rispetto alla popolazione maschile per effetti collaterali: i più significativi sono i sintomi gastroenterici, *rash* e acidosi lattica [1]. Gli eventi avversi associati agli NRTIs più comuni nelle donne includono acidosi lattica, epatotossicità ed anemia legata all'uso di

zidovudina [14]. Per quanto riguarda gli NNRTIs è controindicato l'uso di nevirapina nelle donne *naive* con CD4+ > 250 cellule/μL per un possibile sviluppo di epatotossicità [15], rischio che però non sarebbe più dimostrato nel caso di semplificazione e/o switch terapeutici in donne con carica virale non determinabile [16]. Nelle donne in età fertile che prevedono una possibile gravidanza è invece controindicato l'uso di EFV per i riconosciuti effetti teratogeni sul feto durante l'organogenesi [17]. Attualmente è controversa la sua sospensione/sostituzione nel caso di una donna che abbia continuato EFV durante il primo trimestre di gravidanza in quando la sua teratogenicità (difetto del tubo neurale) si sviluppa durante le prime 4 settimane di gestazione [18].
E fra i nuovi NNRTIs, Etravirina sembra associarsi ad un maggior rischio di sviluppo di eventi avversi gastrointestinali, specie la nausea, nel sesso femminile rispetto al maschile [19].
Anche per gli inibitori delle proteasi gli eventi avversi sono maggiori nelle donne, soprattutto quelli gastroenterici e molto spesso legati a ritonavir [4, 20].
A tutt'oggi ci sono pochi studi che confrontano la diversa prevalenza nei due sessi delle complicanze metaboliche; sicuramente dopo l'inizio della HAART sono le donne rispetto agli uomini che sviluppano maggiormente cambiamenti antropometrici con lipoatrofia periferica e lipoaccumulo centrale [21], mentre minore è il rischio di sviluppo di ipertrigliceridemia in età fertile [22, 7]. Il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari è più alto nella popolazione maschile che in quella femminile HIV positiva. Tuttavia nelle donne HIV positive rispetto alla popolazione generale è più alta la prevalenza di patologie cardiovascolari [23], con più alti valori di trigliceridi, leptina, colesterolo LDL [24]. Un recente studio osservazionale spagnolo su 972 donne HIV+ stabilmente in terapia antiretrovirale ha dimostrato come i regimi con un NNRTI rispetto ai regimi con IP si associno ad un significativo miglior profilo lipidico con un ridotto rapporto Col tot/HDL [25].
Per quanto riguarda la funzionalità renale, questa risulta essere più compromessa nella donna HIV positiva rispetto al maschio HIV+ [26-28] e la combinazione di proteinuria con l'aumento della creatininemia correlano in modo significativo con la progressione dell'AIDS e la mortalità [29,30]. A questo si aggiunga la maggiore vulnerabilità del genere femminile alla tossicità renale indotta da TDF nel lungo termine [31].
Non ci sono studi che indichino in tale popolazione un maggior rischio di insulino resistenza anche se le donne con sindrome lipodistrofica in terapia con inibitori delle proteasi possono essere considerate a rischio [32]. Se si analizzano i fattori di rischio tradizionali, quali epoca delle menopausa e peso, comunque le donne HIV positive rispetto alla popolazione generale femminile sono a maggior rischio di bassi livelli di densità minerale ossea (BMD) e di vitamina D [33,34]. La relazione tra osteopenia e osteoporosi, infezione da HIV e terapia antiretrovirale è ancora controversa [35]. Pur non essendo disponibili studi controllati di genere che indichino una differente riduzione di BMD nei due sessi, sarebbe consigliabile evitare l'uso di farmaci che facilitano il rimaneggiamento osseo nella donna con osteopenia/osteoporosi [36].

Sulla base di queste osservazioni viene raccomandato di:

- *Iniziare una terapia antiretrovirale che tenga conto dei potenziali effetti collaterali e tossicità (es.: intolleranza gastroenterica, lipodistrofia, iperlipidemia, danno renale, danno osseo), delle co-morbidità e della "convenience" del regime in modo da ridurre il rischio di sospensione o mancata aderenza* [AII].
- *Il non utilizzo di una terapia d'esordio con NVP nelle donne con CD4+ > 250 cellule/μL per l'elevato rischio di epatotossicità, a meno che non vi siano altre alternative possibili o il beneficio da suddetta terapia superi i rischi ad essa correlati* [AII].
- *Controindicare l'uso di efavirenz nelle donne che prevedono una possibile gravidanza per il potenziale rischio teratogeno del farmaco* [AIII].
- *Eseguire il calcolo della Cl Creatinina ed esame urine in tutte le donne al momento della diagnosi di HIV, prima dell'inizio della terapia e successivamente a controlli annuali* [AII]*; qualora si*

utilizzino farmaci potenzialmente nefrotossici il controllo deve essere eseguito semestralmente [BII].
- *Controllare la BMD con Densitometria Assiale a Raggi X (DEXA) e dosaggio di vitamina D in tutte le donne in menopausa e nelle donne in premenopausa con ≥ 1 fattore di rischio comuni per osteoporosi* [AI].
- *Eseguire dosaggio di vitamina D in tutte le donne e utilizzare il WHO Fracture Risk Assesment Tool (FRAX) per individuare le donne a rischio da sottoporre alla DEXA* [AIII].
- *Considerare per l'inizio e il proseguimento della terapia antiretrovirale l'utilizzo di farmaci con minori interferenze sulla funzionalità renale e sul metabolismo osseo nelle donne con alterato GFR ed osteopenia/ osteoporosi* [BII].

Farmacocinetica degli antiretrovirali: differenze di genere

Diversi studi hanno dimostrato che esistono differenze nei due sessi riguardo la bio-disponibilità, distribuzione ed eliminazione dei farmaci antiretrovirali [37-44]. Rispetto agli uomini, le donne dimostrano una maggior esposizione (minore "clearance" e maggiori livelli di concentrazione a valle di farmaco) ad ATV quando associato con ritonavir mentre in entrambi i sessi l'associazione di ATV/r con TDF/FTC comporta una riduzione dei livelli di ATV [45].
Durante la gravidanza per i cambiamenti fisiologici della donna si consiglia l'esecuzione del TDM nel caso di utilizzo di inbitori della proteasi specie nel 3° trimestre di gravidanza; l'utilizzo del TDM è fortemente raccomandato nelle donne gravide in trattamento con ATV/r se associato a TDF/FTC; in caso di concentrazioni insufficienti il dosaggio di ATV deve essere aumentato a 400 mg/100 mg ritonavir [46].
Inoltre le donne in post-menopausa mostrano concentrazioni plasmatiche e genitali di TDF significativamente maggiori rispetto all'età premenopausale suggerendo un eventuale TDM in presenza di altri fattori di rischio per insufficienza renale cronica [47].
Al momento non esiste una terapia antiretrovirale basata sul peso corporeo della paziente mentre è ben noto come vi siano delle interazioni farmacocinetiche tra farmaci antiretrovirali e contraccettivi orali capaci di compromettere l'effetto contraccettivo di questi ultimi [48-52]. Si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Viene pertanto raccomandato di:

- *Utilizzare indicatori quali Therapeutic Drug Monitoring (TDM), laddove è possibile, quando si sospetta che la comparsa di eventi avversi o una ridotta efficacia possano essere dovuti ad una minore biodisponibilità del farmaco antiretrovirale* [CIII].
- *Valutare attentamente ed informare la paziente sulle possibili interazioni tra contraccettivi orali e farmaci antiretrovirali* [AI].

La sindrome depressiva nella donna HIV positiva

La depressione rappresenta una della co-morbidità con maggiore prevalenza tra i soggetti con infezione da HIV (4,9-17,9%) [53, 54] e le donne mostrano un rischio elevato di sviluppare depressione [55], significativamente maggiore rispetto alla popolazione maschile [56, 57]. Inoltre nelle donne con infezione da HIV la depressione riduce la qualità della vita ed aumenta il rischio di sviluppare comorbidità [58-63]. In particolare la depressione cronica sembra accelerare la patologia cardiovascolare nelle donne; pertanto prevenire la depressione avrebbe un ruolo importante nel limitare il rischio cardiovascolare [64], come pure interventi atti a ridurre lo stigma e a incrementare il supporto sociale, consentirebbero un aumento della capacità di accettazione della malattia ed un miglioramento della qualità della vita e dello stato di benessere delle donne con HIV [60,65]. Da sottolineare che la più precoce comparsa della menopausa nelle donne con infezione da HIV

rispetto alla popolazione sana, si accompagna a cambiamenti dell'umore ed ai sintomi vasomotori correlati più spiccati [66-68].
Non ci sono studi clinici che abbiano valutato l'efficacia della terapia antidepressiva nelle donne HIV positive; è comunque stato dimostrato che l'aderenza alla terapia antidepressiva correla con l'aumento dell'aderenza alla terapia antiretrovirale e ad una migliore risposta immunovirologica [69]. Al fine di un corretto inquadramento diagnostico, la scala della depressione Beck Inventory II potrebbe essere utilizzata per un primo screening nelle pazienti con sintomi depressivi [70].

Si conclude pertanto con la seguente raccomandazione:

- Diagnosticare, studiare e trattare la depressione nelle donne con infezione da HIV è di prioritaria importanza [AIII].
- Il cambiamento dell'umore può esacerbarsi all'instaurasi della menopausa, pertanto lo screening per la depressione dovrebbe essere inserito tra gli esami di routine a cui sottoporre la paziente con segni e sintomi di pre o menopausa [BII].
- Al fine di ridurre le comorbidità a cui la depressione è stata correlata, sarebbe importante progettare e programmare interventi per la presa in cura della condizione psicologica della paziente HIV donna affetta da depressione [AII].

Carcinoma della cervice uterina e altre patologie oncologiche nelle donne HIV-positive

Nella donna HIV positiva il rischio neoplastico è destinato ad aumentare nel tempo sia per l'aumento della sopravvivenza che per l'elevata esposizione a carcinogeni virali ed ambientali. Pertanto la prevenzione e la diagnosi precoce delle patologie tumorali devono riguardare non solo patologie AIDS correlate, ma anche le comuni neoplasie che colpiscono la popolazione generale. Si prega di riferirsi alla parte relativa ai tumori delle presenti linee guida.

Malattie sessualmente trasmesse e altre coinfezioni

La presenza di infezioni sessualmente trasmesse o di lesioni genitali possono amplificare il rischio di trasmissione e di acquisizione dell'infezione da HIV. E' dimostrata l'associazione tra l'infiammazione della mucosa genitale, l'infezione da *Herpes genitalis* di tipo 2, l'immunoattivazione e lo *shedding* del virus HIV [71-74].
La valutazione del rischio sessuale, la diagnosi e la cura delle infezioni genitali è raccomandata per ridurre il rischio di trasmissione e di acquisizione di virus HIV [CIII]. La diagnosi e il trattamento delle infezioni sessualmente trasmessenon differiscono nelle donne HIV positive rispetto alla popolazione generale [AII]. In considerazione dell'aumentato rischio di accessi tubo-ovarici infiammazione pelvica con conseguente possibile occlusione tubarica bilaterale e relativa infertilità, si raccomanda uno screening con infezione da *Clamidia* e *Mycoplasma* [AII].

Le donne di etnia caucasica ed ispanica con co-infezione HIV- HCV mostrano una progressione più rapida della malattia di fegato rispetto alla donne afro-americane ed una recente analisi ha messo in evidenza come tale differenza si traduca anche in una maggiore mortalità [75].
Alcune evidenze dimostrano come la menopausa induca una più rapida progressione della fibrosi epatica nelle donne con epatite cronica C rispetto al periodo precedente la menopausa. Inoltre il cambiamento dell'assetto metabolico che si instaura nel periodo menopausale influenza la progressione della steatosi epatica [76-78]. Non vi sono dati che possano confermare questo trend nelle donne con coinfezione HIV/HCV.
Tuttavia è noto come l'immunoattivazione e la presenza di citochine proinfiammatorie siano in grado di accelerare la fibrosi epatica e siano caratteristiche condivise sia dalla co-presenza di infezioni croniche, come HIV e virus epatitici, sia dalla condizione di menopausa [79-81].

Recentemente sono stati pubblicati dati che dimostrano come la menopausa si correli ad una ridotta risposta alla terapia standard con peginterferone e ribavirina nelle donne HCV monoinfette anche con genotipo 2-3 [82,83].

Viene pertanto raccomandato:

- Di intensificare i controlli della progressione della malattia epatica nella donna con amenorrea o in procinto di entrare in menopausa [CIII].
- Il trattamento dell'epatite cronica C deve essere effettuato il prima possibile in modo da evitare il periodo relativo all'entrata in menopausa, che sembra essere caratterizzato non solo dall'aggravarsi della fibrosi epatica, ma anche da un ridotto outcome della terapia anti HCV [AIII].

Il punto di vista della donna con infezione da HIV: un approccio di genere

I dati epidemiologici italiani mostrano come stia progressivamente crescendo il numero delle donne che contraggono l'infezione da HIV soprattutto attraverso rapporti sessuali non protetti e questi rappresentano i quasi i tre quarti dei nuovi casi di infezione: spesso il *partner* è a conoscenza della propria sieropositività e molto spesso le donne arrivano all'esecuzione del test HIV in fase ritardata e in fase avanzata di malattia. A questo si aggiunga che il 44,3 per cento di tutte le nuove diagnosi di infezione da HIV e l'11.7% dei casi di AIDS nelle donne riguarda donne straniere. Queste osservazioni devono pertanto indurre a identificare percorsi che facilitino la donna ad un adeguata prevenzione, all'esecuzione del test HIV e all'accesso ai servizi sanitari. E' inoltre importante una adeguata accoglienza delle donne straniere attraverso una valorizzazione di figure quali mediatori culturali o semplicemente leader di comunità che possano fare da "trade union" integrati nei nostri sistemi al fine di raggiungere anche il gruppo più isolato, con il fine di ridurre lo stigma legato all'infezione, ancora più accentuato nelle comunità di migranti che vivono nei paesi occidentali. Persistono ancora forti limiti nel considerare la dimensione di genere come uno strumento sistematico nella programmazione di azioni e interventi di promozione della salute. Occorre di conseguenza promuovere a tutti i livelli l'inclusione delle donne negli studi clinici per individuare la corretta terapia per le donne al fine di privilegiare percorsi e regimi terapeutici genere specifici. Durante la storia terapeutica che affianca la donna HIV positiva nelle varie fasi della sua vita è importante che il medico infettivologo insieme alla paziente affronti tematiche quali fertilità, gravidanza e menopausa. Tutte le donne sessualmente attive che vivono con l'HIV possono ricorrere a svariati metodi contraccettivi, tuttavia è fondamentale essere consapevoli che l'uso del profilattico è lo strumento più efficace non solo per un controllo di gravidanza, ma soprattutto per ridurre il rischio di altre MTS e che l'uso dei contraccettivi orali possono interferire con la terapia antiretrovirale. Qualora la donna manifesti il suo desiderio di genitorialità sarebbe opportuno eseguire uno screening sulla sua fertilità e sull'esistenza di altre patologie che potrebbero compromettere il buon esito della gravidanza; in questa fase è anche necessario informare la donna *naive* che a prescindere dalla sua situazione immunovirologica dovrà affrontare un trattamento a scopo profilattico, qualora invece già in terapia antiretrovirale sarà opportuno assicurarsi che i farmaci che sta assumendo non siano teratogeni.

Raccomandazioni:

- L'aumento costante delle nuove diagnosi di HIV nella popolazione femminile rende necessaria una programmazione di interventi volti specificatamente alla donna sia per quanto riguarda la prevenzione dell'infezione, l'accesso facilitato al test HIV e alla eventuale terapia antiretrovirale [AII].

- Si raccomanda l'individuazione di figure leader di comunità e di mediatori culturali che facilitino il lavoro del medico infettivologo nella gestione clinica delle donne HIV positive migranti [AIII].
- Si raccomanda di attuare uno specifico counselling alla donna HIV positiva che riguardi la contraccezione, lo stato di fertilità e il desiderio gravidanza [AII].

Tabella 1 - Raccomandazioni terapeutiche per la donna HIV-positiva

- Sull'inizio della terapia antiretrovirale e sulla risposta immunovirologica da raggiungere non vi sono differenze rispetto la popolazione maschile [AI]. - Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda la risposta virologica ed immunologica [AI]. - Nelle donne con CD4+ > 250 cellule/μL non è raccomandato l'inizio di una terapia con NVP per l'elevato rischio di epatotossicità, a meno che non vi siano altre alternative possibili o il beneficio da suddetta terapia superi i rischi ad essa correlati [AII]. - Nelle donne che prevedono una possibile gravidanza o che non possono/non vogliono utilizzare efficaci metodi contraccettivi non è raccomandato l'utilizzo di efavirenz per l'elevato rischio teratogeno del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza [AIII]. - Le donne in terapia antiretrovirale con farmaci che interagiscono con i contraccettivi orali devono usare metodi contraccettivi supplementari per prevenire il concepimento [AIII]. - La selezione di un regime antiretrovirale ed il suo eventuale cambiamento deve tenere in considerazione i rischi di specifiche complicazioni (elevato rischio cardiovascolare, nefrotossicità, osteopenia/osteoporosi, ecc.) che possono compromettere la durata e l'aderenza alla terapia [AIII].

IL PAZIENTE IMMIGRATO

In Italia, al 31 dicembre 2010 erano stabilmente presenti 4.570.317 immigrati regolari (cui si devono aggiungere oltre 400 mila persone regolarmente presenti ma non ancora registrate in anagrafe, per una stima di 4.968.000 persone, ed una quota variabile a seconda delle diverse stime di immigrati irregolari) provenienti da oltre 190 Paesi [1], con differenti tassi di siero-prevalenza e sottotipi di HIV e con differenti culture e tradizioni. L'infezione da HIV nel paziente immigrato, più frequentemente contratta per via eterosessuale, può essere pre-esistente alla migrazione o contratta nell'area di destinazione, solitamente in rapporto a condizioni di emarginazione [2]. 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.

La terapia anti-HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi del trattamento nell'autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità sono influenzate da alcuni elementi di peculiarità. Negli immigrati sovente la diagnosi di HIV e la conseguente terapia sono tardive, anche se più probabilmente il ritardo è da attribuirsi alle condizioni socio-economiche che allo status d'immigrato [3-11]. Ciò ha importanti negative ripercussioni di sanità pubblica.

E' dunque necessario:

- Attuare attività di ricerca mirate sull'infezione da HIV nel migrante [12];
- Attuare campagne di informazione e prevenzione "mirate" [13] [AIII] anche mediante la produzione di materiale informativo culturalmente e linguisticamente adeguato ed il contatto con le comunità [14] [AIII];
- Favorire l'accesso ai servizi sanitari anche alle persone in condizione di irregolarità [8, 15, 16] [AII];
- Rendere i servizi sanitari accessibili e orientati ad una popolazione multiculturale [8, 15-17] [BII];
- Effettuare screening per epatiti virali, IST, tubercolosi e per eventuali altri microrganismi in rapporto alla provenienza geografica (es. tripanosomiasi americana, leishmaniasi, HTLV-I, ecc.) [19-22] [AIII].

Caratterizzazione HIV/Tipizzazione

Al paziente immigrato HIV+ deve essere eseguita la tipizzazione del virus [AII] al fine di:

- Misurare correttamente la carica virale per valutare l'evoluzione dell'infezione e la risposta terapeutica [23, 24];
- Valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia (HIV-1 subtipo D), che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico sia nei soggetti non in terapia (declino immunitario più rapido e marcato) che in corso di trattamento (maggior rischio di fallimento virologico) [BII] [25, 26];
- Scegliere i farmaci più efficaci, in particolare in caso di HIV-2, verso il quale gli NNRTI non sono efficaci e alcune molecole (fosamprenavir, enfuvirtide) presentano una efficacia parziale o nulla [24, 27-29];
- Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici (la presenza di polimorfismi naturali e mutazioni primarie possono determinare differenti *pattern* di resistenza rispetto a quelli noti per l'HIV-1 B) [30-32].

Tossicità, comorbosità

Il rischio cardiovascolare nelle persone di etnia nera risulta maggiore rispetto alle altre etnie, per una maggiore prevalenza di obesità, insulino-resistenza e di diabete [31-38], gli asiatici e gli ispanici sono a maggior rischio di diabete [39, 40], mentre le persone di etnia nera hanno un minor rischio di alterazioni lipidiche, più frequenti negli ispanici, soprattutto se associate all'abuso di alcol [40-41].

La maggiore densità ossea e il maggior indice di massa corporea delle persone di etnia nera rappresentano due fattori protettivi nei confronti dell'osteopenia/osteoporosi, correlate alla terapia antiretrovirale. A maggior rischio sono invece ispanici e caucasici [42-44].

Vi sono inoltre differenze etniche nelle manifestazioni cliniche della polineuropatia HIV-associata, compresa la suscettibilità alla neurotossicità delle "d-drugs" (d4T, didanosina e dideossicitidina) [45]. La terapia antiretrovirale deve quindi essere impostata valutando i rischi e le comorbidità del migrante ed i rischi aggiuntivi legati all'appartenenza etnica [BI].

La nefropatia HIV-associata (NHA) si osserva quasi esclusivamente nella popolazione di etnia nera HIV-positiva [33]. Di conseguenza sono necessari sia un inizio precoce della terapia ARV [AI] sia uno stretto monitoraggio mediante esame urine, proteinuria, glicosuria, fosfati e bicarbonati sierici, acido urico, glicosuria, glicemia, GFR [AI] [34], in particolare in caso di terapia con tenofovir [AII] [46, 47].

L'estrema variabilità nella provenienza dei soggetti immigrati in Italia rende difficile proporre indicazioni sintetiche inerenti le possibili coinfezioni a valenza geografica. Si segnalano tuttavia, per la loro relativa frequenza e importanza clinica nel soggetto HIV-positivo, le seguenti infezioni: (i) trypanosomiasi americana (America Latina, soprattutto Bolivia); (ii) HTLV-1 (America Latina), (iii) istoplasmosi (America Centrale), (iv) coccidioidomicosi (Messico, Stati meridionali USA) e (v) paracoccidioidomicosi (America Latina) [40].

Farmacologia clinica, farmacogenetica, differenze genetiche

Nei soggetti di etnia nera e ispanica è relativamente frequente un polimorfismo del CYP2B6, isoenzima del citocromo P450, il quale può associarsi ad elevata concentrazione plasmatica di efavirenz e conseguente aumentato rischio di tossicità neuropsichica persistente, con regressione di questa in seguito a riduzioni di dosaggio dello stesso EFV. Pertanto il TDM e, laddove possibile, la ricerca del polimorfismo CYP2B6 G516T può essere utile nei soggetti con tale effetto collaterale [BI] [40, 48-50].

La frequenza dell'allele HLA-B*5701 e della reazione di ipersensibilità ad abacavir è risultata inferiore nei soggetti di etnia africana e ispanica ed i principali studi di validazione di questo test farmaco genetico sono stati effettuati nella popolazione caucasica. In ogni caso la sensibilità del test è risultata del 100% anche nella popolazione di etnia nera e se ne consiglia l'utilizzo nella pratica clinica [BIII] [40, 51-53].

Le ovvie differenze genetiche della popolazione migrante suggeriscono la possibile presenza di altri *markers* farmaco genomici di efficacia o tossicità, ma al momento non esistono dati clinici sufficienti a raccomandarne l'uso.

Aderenza e qualità della vita

Le peculiarità culturali e la condizione di immigrato [54, 55] possono influenzare la comprensione, vulnerabilità all'infezione da HIV e l'aderenza alla terapia [54, 56-58]. Tra gli altri, dati recenti della Coorte svizzera segnalano infatti che la condizione di immigrato single condiziona una maggior probabilità di perdita al follow-up e di fallimento virologico [59] così come la percezione dello stigma e sintomi depressivi, prevalenti nella popolazione immigrata, sono risultati associati ad una bassa aderenza alla terapia antiretrovirale [60]. Pertanto è opportuno prevedere [61]:

- Presenza di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie [55, 57-58, 62] [AIII];
- Programmi di *counselling* transculturali specifici [AIII] [55, 57, 62-63];
- Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari impegnati in ambito transculturale ed in tema di HIV [AIII] [55, 57, 62];
- Semplificare la terapia e preferire la terapia a monosomminstrazione giornaliera [AII] [65];
- Eventualmente ricorrere a protocolli terapia DOT (*Directly Observed Therapy*) o semi-DOT in contesti specifici: carcere, centri di accoglienza, Servizi per le Tossicodipendenze (SerT) [AII] [65-67];
- Flessibilità degli orari di apertura ambulatori [BII] [68];
- Contatto con le comunità immigrate per favorire i programmi di prevenzione e cura.

PAZIENTE IMMIGRATO
CONSIDERAZIONI GENERALI
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 da alcuni elementi di peculiarità. **Diagnosi precoce tramite**: -Campagne di informazione e prevenzione "mirate" [AIII] -Opuscoli informativi [AIII] -Accesso ai servizi sanitari anche alle persone senza permesso di soggiorno [AII] -Servizi sanitari accessibili e orientati ad una popolazione transculturale [BII] -Screening per epatiti virali, IST, TB e per eventuali altri microrganismi in rapporto alla provenienza geografica (es. tripanosomiasi americana, leishmaniasi, HTLV-I, ecc.) [AIII]
CARATTERIZZAZIONE HIV/TIPIZZAZIONE
Deve essere eseguita la tipizzazione del virus [AII] per: - Valutare l'andamento dell'infezione e la risposta terapeutica - Valutare la presenza di subtipi più aggressivi in termini di progressione di malattia, che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico [BII] - Scegliere i farmaci più efficaci - Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici
TOSSICITÀ E COMORBOSITÀ
Tossicità renale. La nefropatia HIV-associata si osserva quasi esclusivamente nella popolazione di etnia nera: - Iniziare precocemente la HAART [AI] - Effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale e del danno tubulare [AI], in particolare in caso di terapia con tenofovir [AII] **Rischio cardio-vascolare e tossicità metabolica, ossea**: la terapia antiretrovirale deve essere impostata valutando i rischi e le comorbosità del paziente immigrato ed i rischi aggiuntivi legati all'appartenenza etnica [BI]
FARMACOLOGIA CLINICA, FARMACOGENOMICA, DIFFERENZE GENETICHE
- Il TDM può essere eseguito nei soggetti che riportano tossicità neuropsichica persistente da efavirenz [BI] - Il test HLA-B*5701 viene consigliato anche per non caucasici prima dell'inizio della terapia con abacavir [BIII]
ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA
- Utilizzo di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie [AIII] - Programmi di *counselling* transculturali specifici [AIII] - Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari [AIII] - Terapia semplificata e a mono somministrazione giornaliera [AII] - Eventualmente terapia DOT o semi-DOT in contesti specifici: carcere, centri di accoglienza, SerT [AII] - Orari di apertura ambulatori flessibili [BII]

PAZIENTE PEDIATRICO

Questo documento esamina i principali aspetti della terapia antiretrovirale in età pediatrica. Si prega di riferirsi al documento integrale collegato per ottenere maggiori approfondimenti sulla gestione terapeutica del bambino/adolescente con HIV.

Quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente pediatrico

Nel bambino la rapida progressione dell'infezione giustifica raccomandazioni più aggressive che nell'adulto [1, 2]. Nel paziente sotto i 5 anni, a causa della variabilità età dipendente [3, 4], è preferibile monitorare lo stato immunologico con la percentuale dei CD4+; il numero assoluto può essere considerato nei bambini $\geq$ 5 anni [5, 6].

Bambino di età inferiore a un anno

L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale [7 - 9].

- Nei primi 12 mesi di vita il rischio di progressione o morte è più elevato che nei successivi anni, per qualunque % di CD4+ [10].
- Il rischio di mortalità o progressione ad AIDS è minore nei lattanti che ricevono cART precocemente [11-15].
- Nei bambini asintomatici con normale % di CD4+ nei quali la cART è iniziata prima della 12° settimana di vita la mortalità è minore (CHER) [16].
- Nel lattante, le percentuali di fallimento virologico con terapie precoci possono essere maggiori e la soppressione virologica richiedere un tempo superiore per l'elevata carica virale [17-19].

Bambino naïve di età superiore ad un anno

Nei bambini sopra i 12 mesi di vita il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata è ridotto e, in questi pazienti, è possibile differire l'inizio della terapia [20].

La % di CD4+ e la viremia sono predittori indipendenti del rischio di progressione clinica o morte: a parità di CD4+ il rischio è maggiore tra 12 e 59 mesi [21], mentre sopra i 5 anni è più alto con CD4+ < 350 cellule/µL [16, 21, 22].

Valori di HIV-RNA $\geq$ 100.000 copie/mL correlano con un maggior rischio di morte o progressione di malattia a un anno, sia sopra sia sotto i 5 anni di vita [22 - 24].

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

ETÀ	CRITERIO *	NIH [1]	PENTA [2]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			**Fortemente raccomandato**
12-59 Mesi	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cell/µL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	**Fortemente raccomandato**

	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	**Considerabile**
> 5 anni	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente da viremia e valore di CD4	**Fortemente raccomandato**
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	**Considerabile**
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

Quale combinazione di farmaci utilizzare nel paziente pediatrico naïve

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale con almeno tre farmaci di due classi diverse. La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza: nel caso di infezione verticale è infatti possibile acquisire resistenze materne e/o svilupparne durante la profilassi. Lo studio compartivo PENPACT 1 condotto in Europa e negli Stati Uniti non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di risposta virologica ed immunologica in pazienti naive che avevano iniziato una cART con regime terapeutico basato su IP o NNRTI [25].

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti:

- *2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP)*
  oppure
- *2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).*

Una cART con 3 NRTI va riservata a casi particolari (es. terapia antitubercolare associata).

Scelta del *backbone* di due NRTI

Attualmente 6 NRTI [AZT, didanosina (ddI), 3TC, stavudina (d4T), abacavir (ABC) ed emtricitabina (FTC)] sono approvati in età pediatrica.

Tabella 2 - Combinazioni backbone di NRTI di prima scelta

ABC	+	3TC oppure FTC
AZT	+	3TC oppure FTC
ddI	+	FTC
TDF*	+	3TC o FTC
* In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4		

- La combinazione *AZT/3TC* ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata. La sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocictica e neutropenia.

- La combinazione *ABC/3TC* ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a *AZT/3TC* ed è utilizzabile in bambini ≥ 3 mesi [26-28]. Da segnalare l'associazione tra *abacavir* e sindrome di Steven-Johnson in presenza dell'HLA B*5701, la cui valutazione è obbligatoria prima di iniziare il trattamento [29].
- Nel bambino ≥ 3 anni, la combinazione *ddI + FTC* è un backbone alternativo, per l'uso potenziale in dose unica giornaliera [30]. Gli svantaggi maggiori sono legati a *ddI* per interferenze col cibo, neurotossicità e pancreatite.
- *Tenofovir* (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea in età prepubere [31]. *TDF* non deve essere usato, per i possibili effetti tossici e/o le interazioni farmacologiche, con altri antiretrovirali tra cui *ddI, LPV/r, ATV*, *tipranavir* (TPV). Il suo uso è indicato negli adolescenti, anche nella nuova formulazione con 3 principi (*TDF + FTC + EFV*).
- L'uso della stavudina (d4T) è sconsigliato nei bambini.

Regimi basati su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di IP e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe. Nell'ambito degli NNRTI si consiglia come prima scelta:

- *EFV* + 2 NRTI ≥ 3 anni
- *NVP* + 2 NRTI < 3 anni o a chi richieda una formulazione liquida.

Regimi basati su inibitori delle proteasi (IP)

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su gli NNRTI [32]. Associazione di IP considerata di 1° scelta:

- *Lopinavir/ritonavir*

Tale associazione, la più studiata in ambito pediatrico, ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità sia nel naïve che in bambini e adolescenti pluritrattati [33-35]. Sono IP alternativi:

- *Atazanavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)

Atazanavir col booster di *ritonavir* è l'unico IP approvato in monodose sopra i 6 anni.

Darunavir con booster di *ritonavir* è stato da poco approvato nei bambini di età ≥ 6 anni. Le Linee Guida Penta ne suggeriscono l'impiego alternativo [32].

Poiché non esistono studi specifici in età pediatrica sull'utilizzo di tipranavir, saquinavir, indinavir, ritornavir a dose piena, atazanavir senza booster di ritonavir, tali farmaci vanno usati con cautela.

Il fallimento della terapia antiretrovirale

Un fallimento terapeutico non sempre richiede la sostituzione immediata del regime; per determinare un'appropriata strategia di gestione, è necessaria una attenta valutazione delle cause.

Il fallimento virologico. Può manifestarsi come:

- *Incompleta risposta virologica*: diminuzione della carica virale < 1 log dal baseline dopo 8-12 settimane di terapia. HIV-RNA > 400 copie/Ml dopo 6 mesi di terapia oppure ripetute HIV RNA al di sopra della soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia [36];
- *Rebound virologico:* riscontro ripetuto di viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

Il fallimento immunologico. Si intende la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di cART.

- Bambino < 5 anni con CD4+% < 15%: mancato incremento ≥ al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale;
- Bambino ≥ 5 anni con CD4+ ≤ 200 cellule/μL: mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/μL, entro il primo anno dall'inizio della terapia.

Il fallimento immunologico è anche un declino della percentuale di CD4+ del 5% rispetto ai valori al baseline ad ogni età, oppure, sopra i 5 anni, una diminuzione del numero assoluto dei CD4 al di sotto dei livelli pre-terapia al basale [7].

Il fallimento clinico. Include l'insorgere di un progressivo deterioramento dello sviluppo neuro-cognitivo, di infezioni severe e/o ricorrenti o di un declino staturo-ponderale.

Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

Sostituire la cART è tanto più urgente quanto più compromessa è la condizione immunologica del paziente; un intervento immediato previene l'accumulo di resistenze legate a mutazioni e la compromissione di future opzioni terapeutiche [37].

Nella scelta del nuovo regime antiretrovirale:

- Includere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile.
- Considerare palatabilità, numero e dimensione delle compresse, frequenza di assunzione delle pillole, interazione col cibo e/o farmacologiche.

Se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa.

I farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*) sono stati approvati per adolescenti ≥ 16 anni.

Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato [38].

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

E' consigliabile in corso di terapia antiretrovirale per i seguenti motivi:

- Variabilità interpaziente delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci a dosi standard
- Possibile risposta virologica sub-ottimale o fallimento a basse concentrazioni e aumento della tossicità ad elevate concentrazioni di farmaci.

Il test di resistenza

E' raccomandato in tutti i bambini prima dell'inizio della cART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART. Il miglioramento dell'aderenza si ottiene con strategie incentrate su terapia, famiglia e paziente.

Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

L'esposizione alla cART a tempo indeterminato risulta associata a vari tipi di complicanze, prime tra tutte le alterazioni metaboliche [39].

Sindrome lipodistrofica - Si manifesta con tre fenotipi clinici: *lipoatrofia*, *lipoipertrofia* e *forma combinata*. Fattori di rischio sono: sesso (F>M), pubertà, gravità di malattia, uso di IP e/o d4T e durata complessiva della cART.

Dislipidemia - Sono fattori di rischio il sesso femminile e l'esposizione a regimi cART contenenti d4T e IP (soprattutto *ritonavir*). In accordo con le direttive dell'American Academy of Pediatrics, interventi farmacologici vanno considerati:

- in bambini $\geq$ 8 anni con colesterolo LDL $\geq$ 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL > 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci);
- in bambini < 8 anni con colesterolo LDL $\geq$ 500 mg/dl.

Le *statine* sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA.

Alterazioni dell'omeostasi glucidica - Insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (DMT2) sono osservati anche in età pediatrica. L'eziologia è multifattoriale e vanno considerati: predisposizione genetica, stato infiammatorio cronico HIV-indotto, azione diretta dei farmaci antiretrovirali, perdita di tessuto adiposo sottocutaneo e accumulo di grasso periviscerale, nel fegato e nel tessuto muscolare. La *metformina* è, al momento, l'unico ipoglicemizzante orale approvato dalla FDA per bambini con DMT2 di età $\geq$ 10 anni.

Complicanze cardiovascolari - L'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi [40-42], la cui misura con ecocolordoppler ad alta risoluzione è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica.

Tossicità mitocondriale - La principale manifestazione di tossicità mitocondriale, nel bambino esposto a cART contenente NRTI, è l'aumento di acido lattico plasmatico. Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio.

Di seguito, si propongono Tabelle riassuntive contenenti formulazioni, dosaggi, registrazione in Italia e altre indicazioni per l'impiego dei farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente.

Tabella 3 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Abacavir (ABC)	Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml	**≥ 3 mesi:** 8mg/kg BID *(Dose max 600mg/die)* **Adolescente/adulto:** 300 mg BID o 600 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD

Didanosina (ddI)	Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire)	**Videx® polvere soluzione orale:** 2 settimane - 8mesi: 100 mg/m^2 BID 8 mesi: 90-150 mg/ m^2 BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID **Videx EC®** da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60 kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD **Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**:** < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD	Dal 3°mese: polvere Dal 6°anno: capsule	
Emtricitabina (FTC)	Emtriva® capsule 200mg Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml	**4 mesi-17 anni:** - soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) - capsule ≥33 Kg: 200 mg QD **Adolescente/adulti:** 200 mg QD o 24 ml (240 mg) QD	Dal 4° mese	
Lamivudina (3TC)	Epivir® soluzione orale 10mg/ml Epivir® compresse 150mg, 300mg	**< 30 giorni**: 2 mg/kg BID **≥ 30 giorni**: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID **Adolescente/Adulto ≥50 Kg**: 150 mg BID o 300 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
Stavudina (d4T)	Zerit® capsule 20, 30, 40 mg Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml	**Nascita-13 gg**: 0.5 mg/Kg BID **da 14 gg a 30 kg**: 1 mg/kg BID **≥ 30 Kg**: 30 mg BID **≥ 60 Kg**: 40 mg BID	Dalla nascita	
Zidovudina (AZT)	Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL	**Lattante-bambino**: -< 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m^2 BID o 160 mg/m2 TID Infusione: 120 mg/m^2 QID **DHHS**: 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID **Adolescente/Adulto**: 250 mg BID	Dalla nascita	Bambini:180 mg/m^2 BID Adolescente: 250 mg BID
Tenofovir (TDF)	Viread® compresse rivestite 245 mg	≥ 18 anni: 1 cpr QD DHHS ≥ 12 aa	Dal 18° anno	DHHS: Adolescenti (≥12 anni e >35 kg): 300 mg QD
* Le capsule non devono essere aperte ** La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)				

Tabella 4 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente - NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Nevirapina (NVP)	Viramune®sciroppo 10mg/ml Viramune®compresse 200 mg Viramune® compresse 100, 400 mg RP	**Neonato/bambino**: 150 mg/m^2 QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150 mg/m^2 BID (dose max 400 mg/die). Per bambini > 3 anni sono disponibili compresse a rilascio prolungato da 100 mg. **Adolescente/adulto**: (≥50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID **Adolescente/adulto**: (≥43,8 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 400 mg QD	Dalla nascita	> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)
Efavirenz (EFV)	Sustiva® sciroppo 30 mg/ml Sustiva® capsule 50, 100, 200 mg Sustiva® compresse 600 mg	**Soluzione orale**: *3-5 anni:* 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml) *> 5 anni:* 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml) **Capsule**: 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD	Dal 3° anno	
Etravirina (ETV)	Intelence® compresse 100 mg	**Dosaggio dell'adulto**: 200 mg BID	Non approvato per uso pediatrico	EMA, febbraio 2011: approvato l'inizio di studi pediatrici

Tabella 5 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente - IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Atazanavir (ATV)	Reyataz® capsule,150 mg, 200 mg, 300 mg	**Età 6-18 anni:** 15-<20 Kg: ATV/r 150 mg/100 mg QD 20 -<40 Kg: ATV/r 200 mg/100 mg QD	Dai ≥ 6 anni ≥ 15 Kg	

		≥ 40 Kg: ATV/r 300 mg/100 mg QD **Età ≥ 18 anni:** 300 mg/ 100 mg ATV/r QD		
Darunavir (DRV)	Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg	**Età 6-17 anni di peso ≥ 20 Kg**: **pretrattati:** ≥ 20 kg–< 30 kg: DRV/r 375/50 mg BID ≥ 30 kg–< 40 kg: DRV/r 450/60 mg BID **Adulti e peso ≥ 40 kg pretrattati:** DRV/r 600 /100 mg BID **naïve**: DRV/r 800/100 mg QD	Dai 6 anni	Studio TMC 114-C212: 20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID 30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID >40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID EMA 08/2010: approvato l'inizio degli studi pediatrici
Fosamprenavir (fAPV)	Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml	**Dosaggi DHHS**: **Paziente naïve** > 6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV **Oppure** 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg). **Paziente pretrattato:** >6 anni: 18 mg/kg (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg) BID. **Dosaggi EMA**: **Bambini ≥ 6 anni:** ≥ 25-<39 kg: fAPV 18 mg/Kg + RTV 3 mg/kg BID **Adulti o bambini peso ≥ 39 kg**: ATV/r 700/100 mg BID	Dai 6 anni	Studio APV 20003: 6-12 anni naive: 18mg/Kg fAPV+ 3mg/kg RTV BID Studio APV 29005: 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg	**≥ 6 mesi-18 anni:** 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m^2 BID **≥ 6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV**: 300 LPV/ 75 RTV mg/m^2 BID **Adulto** o peso ≥ 40 Kg: 400 LPV/ 100 RTV mg BID	Dal 2° anno	Studio in corso nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300 mg/m2 LPV + 75 mg/m2 RTV BID Studio in corso Penta 18 (Koncert) per la valutazione di efficacia e sicurezza di LPV/r QD Adulto (≥18 anni) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
Nelfinavir (NFV)	Viracept® polvere 50 mg/g	**3*-13 anni:** 45-55 mg/Kg BD o 25-35 o mg/kg TID		

	Viracept® compresse rivestite 250 mg	(*DHHS 2-13 aa) **≥13 anni:** 1.250 mg BD o 750 mg TID	Dal 3° anno	
Ritonavir (RTV)	Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg	Attualmente l'uso di RTV è solo come booster (potenziatore). Il dosaggio pieno può essere utilizzato in speciali circostanze: **2 mesi-13 anni**: 350mg/m2 BID (dose massima 600 mg) [iniziare con 250 mg/m^2 BID, aumentando di 50 mg/m2 ogni 2-3 giorni] **Adolescenti/Adulti:** 600 mg BID	Dal 2° anno	
Saquinavir (SQV)	Invirase® compresse 500 mg Invirase® capsule rigide 200 mg	**Adolescenti/Adulti**: 1000 mg + 100 RTV BID	Da 16 anni	
Tipranavir (TPV)	Aptivus® capsule 250 mg	**12 anni?** TPV/r 500/200 mg BID	Dai 12 anni	Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m^2 BID

Tabella 6 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente: altre classi di recente introduzione

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Enfuvirtide (T20)	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	**≥ 6 anni**: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg) peso / mg/dose / ml 11-15.5 / 27 / 0.3 15.6-20.0 / 36 / 0.4 20.1-24.5 / 45 / 0.5 24.6-29.0 / 54 / 0.6 29.1-33.5 / 63 / 0.7 33.6-38.0 / 72 / 0.8 38.1-42.5 / 81 / 0.9 ≥ 42.6 / 90 / 1.0 **Adolescente (>16 anni)/Adulto**: 90 mg (1 fl) BID s.c.	≥ 6 anni	
Maraviroc	Celsentri® cp 150 e 300 mg	**≥ 16 anni**: 150 mg BD se associato ad altri IP (con l'eccezione del TPR/RTV) 300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP 600 mg BD se associato ad EFV	≥ 16 anni	
Raltegravir	Isentress® cp da 400 mg	≥ 16 anni: 400 mg BID	≥ 16 anni	

SEZIONE 4

Condizioni a cui porre particolare attenzione

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

La tossicodipendenza per via iniettiva non rappresenta più la modalità primaria di acquisizione dell'infezione da HIV in Italia, ma è stata la via di contagio di circa un quinto di tutte le persone HIV-positive nel nostro Paese [1]. Inoltre va considerata la correlazione tra uso dei cosiddetti *street drugs* (eroina, cocaina, metamfetamina, *club drugs*), e rischio di acquisizione di HIV (ma anche epatite C ed altre patologie infettive), mediante sia uso di siringhe, aghi e parafernalia usati, ma anche per rapporti sessuali non protetti con partner ad alto rischio, sesso di gruppo o prostituzione [2-7], soprattutto nei giovani tra 15 e 24 anni. Le diagnosi legate ai rapporti sessuali sono infatti aumentate, in questo gruppo, dal 3% al 70% circa, passando dal biennio 1984-85 al 2008-09 [8]. Nel biennio 2009-2012, comunque, il 21,8% delle diagnosi di AIDS è ancora ascrivibile a pratiche iniettive [9].

L'individualizzazione della terapia antiretrovirale e l'approccio multidisciplinare proposto per tutti i pazienti sieropositivi, si applicano a questa popolazione forse ancora più che in altri pazienti, intendendo per pazienti tossicodipendenti tutte le persone con abuso di sostanze e/o in terapia sostitutiva. In quest'ambito, infatti, l'interazione con lo psichiatra e/o il medico del SerT, che si occupa di dipendenza da sostanze e segue il paziente, è d'obbligo per l'infettivologo, deputato a "disegnare" la terapia antiretrovirale.

La tossicodipendenza attiva e l'alcolismo si associano a comportamenti o condizioni in grado di interferire con la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e di complicarne conseguentemente la gestione terapeutica: comorbidità infettive e/o psichiatriche, interazioni farmacologiche con la terapia sostitutiva e/o le sostanze d'abuso, maggior vulnerabilità sociale. Alcune di queste associazioni spesso permangono anche nelle persone che si sono completamente distaccate dall'uso di sostanze, rispetto alla popolazione sieropositiva nel suo complesso [10-14].

Altri fattori legati agli stili di vita, al potenziale rischio più elevato di carcerazione, alla minor disponibilità a ricorrere alle cure, possono riflettersi in un ridotto accesso alla terapia antiretrovirale [11,12]. A tale riguardo è stato recentemente segnalato che le donne tossicodipendenti per via iniettiva presentano una minor probabilità di accesso alle cure e una minore aderenza alla terapia antiretrovirale [15]. Una particolare attenzione va inoltre posta alla problematica della gravidanza in una donna sieropositiva che abusi di sostanze e/o assuma terapie sostitutive per l'estrema complessità della gestione clinica [16].

In particolare quindi si raccomanda:

- di attivare tutti quei percorsi di sostegno, in collaborazione con i servizi che si occupano di tossicodipendenza, per migliorare lo stato psico-fisico della persona in quanto le condizioni e le comorbidità in precedenza elencate possono potenzialmente interferire con l'aderenza alla terapia antiretrovirale;
- di considerare, nei casi di dipendenza da alcol e/o sostanze stupefacenti, laddove possibile, il differimento dell'inizio della HAART dopo un tentativo di disintossicazione [17]. E' infatti noto che nel paziente, in precedenza alcolista/tossicodipendente, o attualmente in trattamento con farmaci sostitutivi (γ-idrossibutirrato, disulfiram, metadone, buprenorfina), non solo l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di pazienti appartenenti ad altre categorie di esposizione [18-20], ma vi è anche a priori un ridotto rischio di contrarre altre patologie infettive [21,22]; inoltre, il rischio di sviluppare resistenza e fallimento virologico non si differenzia significativamente tra tossicodipendenti e non tossicodipendenti [23] [AI];
- se possibile, di favorire schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali per il trattamento della patologia e/o delle comorbidità, mirati alla semplificazione del rapporto persona/terapia/struttura sanitaria, come le terapie *"once a day"*, protocolli di terapia DOT (*Directly Osberved Therapy*) o semi-DOT (in particolare nell'ambito dei Servizi per le Tossicodipendenze - SerT, Comunità Terapeutiche e Carceri);
- di porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare con le sostanze d'abuso, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci. Si faccia riferimento alla specifica parte delle presenti linee guida per conoscerle nel dettaglio;
- di porre particolare attenzione alle più frequenti comorbidità in questa popolazione, legate sia a condizioni di vulnerabilità, sia all'uso di siringhe non sterili: epatiti da virus B e C, polmoniti batteriche, endocarditi, infezioni dei tessuti molli e dei vasi, complicanze renali e neurologiche e la tubercolosi [10,

24]. Ciascuna di queste condizioni può interferire con l'assunzione corretta della terapia antiretrovirale o, come nel caso della tubercolosi, generare limitazioni nell'uso degli antiretrovirali per incompatibilità con i farmaci antitubercolari. Specifiche parti delle presenti linee guida trattano le competenti materie.

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso

Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso non sono ancora completamente chiarite (Tabella 1). Non risultano significativi effetti sul metabolismo degli antiretrovirali con i derivati della *Cannabis indica*, in particolare con il principio attivo THC (tetraidrocannabinolo), nonostante siano parzialmente metabolizzati dal CYP3A4 [25, 26], inversamente, potenti inibitori del citocromo CYP3A4, come gli IP indinavir, nelfinavir e ritonavir, possono interferire con il metabolismo della marijuana e aumentare il rischio di tossicità (es. paranoia) [7]. Per quanto concerne LSD e fenciclidina (PCP) e il suo derivato ketamina, non sono disponibili informazioni sufficienti anche se è verosimile che inibitori potenti del CYP3A4 aumentino la tossicità di PCP [27]. Si prega di riferirsi anche alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni, *in particolare per gli psicofarmac*i.

Ecstasy, anfetamine, metanfetamine e HAART

La MDMA (3,4-metilenediossimetanfetamina), conosciuta anche come Ecstasy, le anfetamine e le metanfetamine vengono metabolizzate dal CYP2D6, per cui le interazioni con farmaci che utilizzano la stessa via metabolica risultano simili per queste tre sostanze. Gli IP (inibitori della proteasi), in particolare ritonavir (RTV), tramite la loro attività inibitoria su CYP2D6, sono pertanto in grado di aumentare di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di Ecstasy, anfetamine e metanfetamine, causando overdose. E' stato segnalato un caso di morte per interazione tra MDMA e RTV [28]. Sebbene il metabolismo di Ecstasy e anfetamine non sia ancora completamente compreso, la farmacocinetica non lineare, la variabilità genetica del CYP26D e il possibile effetto sulla glicoproteina P pongono qualunque paziente assuma un inibitore del CYP2D6 ad elevato rischio di tossicità da MDMA [27].

Cocaina e HAART

L'assunzione di cocaina costituisce un fattore di rischio indipendente per la trasmissione di HIV, in quanto frequentemente associata a comportamenti sessuali a rischio. Data la forte dipendenza psichica che crea e l'alto tasso di ricadute, è importante valutare l'impatto che il consumo abituale di cocaina può avere sull'aderenza e di conseguenza sull'efficacia della terapia antiretrovirale. Inoltre il consumo di crack-cocaina sembra accelerare la progressione dell'infezione da HIV, indipendentemente dalla HAART [24]. Pochi dati sono disponibili sulle interazioni tra cocaina e HAART, tuttavia è noto che alcuni IP (RTV e indinavir) ed efavirenz (EFV), tramite l'inibizione del CYP3A4, possono aumentare la tossicità da cocaina (aritmie, convulsioni, ecc.), mentre la nevirapina (NVP), induttore del CYP3A4, causando l'aumento della norcocaina, un metabolita epatotossico, può provocare tossicità epatica [22]. Pertanto i farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 devono essere strettamente monitorati nei cocainomani attivi [BIII]. L'uso cronico di cocaina e la stessa infezione da HIV aumentano la glicoproteina P [29]; in caso di farmaci trasportati da questa glicoproteina, come indinavir [30] ed abacavir [31], vi può essere un aumento dell'escrezione con conseguenti livelli sub terapeutici [7].

Nuove droghe ricreazionali e HAART

Recentemente si è assistito alla diffusione del consumo di cocktail di sostanze cosiddette ricreazionali**,** contenenti MDMA, anfetamine e/o cocaina, talora associate a farmaci per la disfunzione erettile, quali, ad esempio, sildenafil [32]. Pur non essendo ancora disponibili dati sulle possibili interazioni tra i farmaci antiretrovirali e questi nuovi cocktail, è tuttavia ipotizzabile, almeno per quanto concerne RTV, che le sopracitate interazioni con Ecstasy e cocaina si sommino a quelle esistenti con farmaci come sildenafil - è infatti noto che RTV causa un incremento di 10 volte delle concentrazioni di sildenafil - per cui è necessaria estrema cautela nella somministrazione dell'IP e uno stretto monitoraggio dei pazienti che fanno uso di tali sostanze, soprattutto in considerazione del fatto che rischi connessi al consumo delle stesse sono diffusamente non percepiti.

Oppiacei naturali e HAART

L'eroina (diacetilmorfina), presenta limitate interazioni con il sistema del citocromo CYP450 [27]. L'utilizzo di RTV potrebbe causare sintomi astinenziali nei soggetti che fanno uso di eroina e morfina tramite un meccanismo di induzione enzimatica o, al contrario, potenziarne gli effetti tramite glucoroconiugazione a principio attivo (morfina-6-glucoronide) o inibizione della glicoproteina P [18]. Non sono tuttavia segnalati effetti clinicamente rilevanti, al contrario di quanto accade con il trattamento sostitutivo con metadone.

Etanolo e HAART

L'abuso alcolico ricorre frequentemente nell'infezione da HIV con conseguenze negative sull'aderenza al trattamento antiretrovirale e su una più rapida progressione della malattia [33, 34]. È noto che la concomitante assunzione di abacavir (ABC) ed etanolo determina un aumento del 40% dell'AUC di ABC, dato che entrambi vengono metabolizzati dall'enzima alcol-deidrogenasi [35]. Il consumo di alcool in presenza di un regime terapeutico contenente didanosina (ddI) è associato ad un aumentato rischio di pancreatite, mentre la concomitante assunzione di alcool e NVP può aumentare l'epatotossicità di quest'ultima, in particolare in presenza di coinfezioni con virus epatitici [36-38]. Il consumo cronico di alcol inoltre potrebbe provocare induzione enzimatica, riducendo di conseguenza le concentrazioni ematiche di IP e NNRTI, al contrario dell'epatopatia e della cirrosi alcol-correlate, che ne rallentano il metabolismo [18].
Studi sulle interazioni tra alcol e regimi basati su EFV o RTV sono al momento in corso [39].

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci sostitutivi e/o antagonisti

La co-somministrazione di farmaci sostitutivi per la dipendenza da eroina e/o alcol e della HAART rende opportuna una stretta collaborazione tra i diversi servizi e i medici specialisti (Tabella 2).

Metadone e HAART

Il metadone, un agonista oppiaceo a lunga durata d'azione somministrato per os, è il più comune trattamento farmacologico sostitutivo per la dipendenza da oppiacei. Interazioni con gli antiretrovirali (Tabella 3) possono occorrere come conseguenza del suo metabolismo ossidativo a carico del sistema del citocromo P450 [40]. Tra gli NRTI, nessuno interferisce in modo clinicamente significativo sul metabolismo del metadone. Viceversa sono stati documentati importanti effetti del metadone sugli NRTI: il metadone infatti aumenta del 40% l'AUC della zidovudina (ZDV) [41], mentre diminuisce i livelli di stavudina (d4T) del 18%. Non sono invece segnalate interazioni di metadone con ddI nella nuova formulazione, lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) [42-45]. Per quanto attiene gli NNRTI, EFV e NVP, in quanto potenti induttori del citocromo P450, sono stati associati a significative riduzioni dei livelli plasmatici di metadone, rispettivamente del 43% e del 46%, che possono indurre una sintomatologia astinenziale [46, 47, 48]. Gli effetti clinici sono solitamente riscontrabili dopo circa 7 giorni di co-somministrazione: è pertanto raccomandabile un aggiustamento del dosaggio di metadone, incrementandolo gradualmente di 5-10 mg al giorno [BIII]. Etravirina invece non richiede modifica dei livelli di metadone [49]. Viceversa, il metadone non esercita effetti sui livelli plasmatici degli NNRTI. Nonostante il metadone non influenzi le concentrazioni degli IP, ad eccezione di quelle di amprenavir (APV), ridotte del 30%, molti IP esercitano un effetto significativo sul metabolismo del metadone. APV/fosamprenavir (fAPV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), RTV, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV) provocano un decremento talora importante dei livelli di metadone, tali da indurre teoricamente sintomatologia astinenziale. Tuttavia ad oggi sono pervenute segnalazioni solo di rari casi nei pazienti trattati con NFV e di quadri di lieve entità in quelli trattati con APV [47,48]. Nell'associazione LPV/r, questo effetto è principalmente imputabile al LPV [50], mentre saquinavir (SQV) può ridurre i livelli plasmatici di metadone quando potenziato con RTV. Non sono invece segnalate interazioni di rilievo con IDV e atazanavir (ATV) [51, 52]. Quanto agli inibitori della fusione, non sono disponibili dati sull'utilizzo concomitante di metadone ed enfuvirtide, anche se interazioni sono da ritenersi improbabili [53], né di metadone e antagonisti del CCR5, mentre raltegravir non influisce significativamente sulla farmacocinetica di metadone per cui non è necessario un aggiustamento posologico di quest'ultimo [54].

Buprenorfina e HAART

La buprenorfina, un agonista parziale attivo sui recettori μ, è sempre più utilizzato nel trattamento sostitutivo della dipendenza da oppiacei per il ridotto rischio di depressione respiratoria e overdose e per il minor rischio di sindrome astinenziale rispetto a metadone [47, 48]. Finora sono limitate le informazioni disponibili in merito alle interazioni tra buprenorfina e farmaci antiretrovirali. Diversi studi recenti hanno mostrato che i composti che diminuiscono le concentrazioni di buprenorfina, come EFV e NVP, e quelli che le aumentano, come RTV, non sembrano influenzare il suo profilo farmacodinamico, evitando quindi, rispettivamente, il rischio di sindrome astinenziale e quello di overdose [55, 56]. Al contrario del metadone, la buprenorfina non sembra aumentare i livelli di ZDV, né provocare modificazioni significative delle concentrazioni di antiretrovirali, come dimostrato dal fatto che l'utilizzo di buprenorfina non aumenta il rischio di fallimento virologico [57]. Non sembrano esserci inoltre interazioni clinicamente significative di buprenorfina con ddI, 3TC ed ABC [58]. E' stato tuttavia segnalato che la buprenorfina favorisce la comparsa di acidosi lattica da NRTI [59]. Viceversa, non vi sono segnalazioni di tossicità o sindrome astinenziale per uso contemporaneo di farmaci antiretrovirali. La buprenorfina è stata studiata in combinazione con diversi IP (RTV, LPV/r, IDV, SQV, NFV e più recentemente fAPV e DRV) che ne possono alterare il metabolismo, ma nessuna di queste è risultata significativa [55, 60, 61]. Un'eccezione alla mancanza di interazioni significative è rappresentata dall'incremento della concentrazione di buprenorfina e dei suoi metaboliti in seguito a co-somministrazione di ATV o ATV/r, per cui potrebbe risultare necessario diminuire la posologia della buprenorfina: in caso di co-somministrazione viene pertanto raccomandato un attento monitoraggio [62] [AIII]. Infine, dati recenti suggeriscono la possibile riduzione dei livelli ematici di TPV da parte di buprenorfina, il cui significato clinico rimane ancora incerto [63].
Nel complesso la buprenorfina dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta dei pazienti HIV-positivi dipendenti da oppiacei [7].

Gamma-Idrossibutirrato (GHB) e HAART

Il γ-idrossibutirrato sembra essere metabolizzato dal citocromo CYP2D6 viene utilizzato in Italia anche come farmaco *anti-craving* negli alcolisti (Alcover). In combinazione con saquinavir/ritonavir, inibitori del citocromo CYP2D6, la associazione GHB ed ecstasy può essere fatale [64].

Disulfiram e HAART

Il disulfiram agisce bloccando l'ossidazione dell'alcol con accumulo di acetaldeide che si associata a sintomi spiacevoli (cefalea, nausea, vomito), scoraggiando l'assunzione di alcol. Le interazioni tra disulfiram e farmaci antiretrovirali sono ancora in fase di studio ma la co-somministrazione di antiretrovirali che alterano la metabolizzazione enzimatica a livello epatico possono alterare l'efficacia del disulfiram riducendo la sua bioattivazione [48]. In considerazione della significativa interazione con l'enzima alcol-deidrogenasi, è da utilizzare con cautela disulfiram in associazione con le formulazioni liquide dei farmaci antiretrovirali che contengono alcol (RTV, LPV/r) [18].

Naltrexone e HAART

Come il disulfiram, anche il naltrexone non viene metabolizzato dal sistema del citocromo P450 e pertanto non presenta interazioni con i farmaci antiretrovirali [17], ma in quanto antagonista degli oppiacei potrebbe complicare l'eventuale terapia del dolore nei pazienti alcolisti con infezione da HIV.

Tabella 1 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso

SOSTANZA	FOS/APV	IDV	LPV/R	NFV	RTV	SQV	TPV	ATV	EFV	NVP	ETV
Eroina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	▲	▲	?
Cocaina	▲	■	▲	▲	■	▲	▲	**?**	■	■	**?**
Alcol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲
Ecstasy	■	■	■	■	●	■	■	■	▲	▲	▲
PCP	**?**	**?**	**?**	**?**	**?**	**?**	**?**	**?**	■	**?**	**?**

LSD	?	?	?	?	?	?	?	?	■	?	?
Ketamina	?	?	?	■	■	?	?	?	■	▲	?
Amfetamine	■	■	■	■	●	■	■	■	▲	▲	▲
Cannabis	▲	●	■	●	●	▲	■	■	▲	▲	▲

Legenda:
▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili
■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali
? interazioni non note e non prevedibili
● Non somministrare/assumere i due farmaci/sostanze contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Tabella 2 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e trattamenti sostitutivi

	FOS/APV	**IDV**	**LPV/R**	**NFV**	**RTV**	**SQV**	**TPV**	**ATV**	**DRV**	**EFV**	**NVP**	**ETV**	**ANTI-CCR5**	**RAL**
γ-idrossibutirrato	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲	?	?	■	▲	?	?	?
Disulfiram	▲	▲	▲	▲	■	▲	■	?	?	■	▲	?	?	?
Naltrexone	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	?	▲	▲	?	?	?
Metadone	■	▲	■	■	■	▲	■	▲	■	■	■	▲	?	▲
Buprenorfina	▲	?	▲	▲	▲	?	?	■	▲	▲	▲	?	?	?

Disulfiram non può essere associato a formulazioni alcoliche di farmaci antiretrovirali (RTV, LPV/r)

Tabella 3 - Interazioni tra metadone e farmaci antiretrovirali

NRTI	
ZIDOVUDINA	I livelli plasmatici subiscono un incremento del 43%. Gli effetti collaterali di ZDV dovrebbero essere monitorati perché potrebbero essere più gravi..
STAVUDINA	I livelli plasmatici sono diminuiti del 18%. Non sono stati descritti casi di aggiustamento della posologia.
DIDANOSINA	Non segnalate significative interazioni.
ABACAVIR	Ridotto del 34% il picco di concentrazione di ABC. Segnalato un incremento del 22% della clearance del metadone, per cui potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico del metadone.
TENOFOVIR	Non segnalate significative interazioni.
LAMIVUDINA	Non segnalate significative interazioni.
EMTRICITABINA	Non segnalate significative interazioni.
NNRTI	
NEVIRAPINA	I livelli plasmatici di NVP non subiscono modificazioni. Si verifica una significativa diminuzione (43%) dei livelli plasmatici di metadone. Spesso necessario aggiustamento della posologia del metadone per evitare sintomi astinenziali.
EFAVIRENZ	I livelli plasmatici di EFV non subiscono modificazioni. Si verifica una marcata riduzione dei livelli plasmatici di metadone (52%) per cui è spesso necessario un

	aggiustamento posologico del metadone. Se possibile clinicamente, non raccomandare l'associazione EFV+metadone.
ETRAVIRINA	Non segnalate significative interazioni.
IP	
INDINAVIR	Non segnalate significative interazioni.
SAQUINAVIR	Non interazioni significative se somministrato da solo. Quando associato a RTV si verifica una diminuzione del 19% dei livelli plasmatici di metadone.
NELFINAVIR	Diminuisce l'AUC del metadone del 40%
AMPRENAVIR	I livelli plasmatici di APV sono ridotti del 30%;non sono necessari aggiustamenti posologici. Si verifica un lieve decremento dei livelli plasmatici di metadone (13%); non sono necessari aggiustamenti posologici.
FOSAMPRENAVIR	Interazioni presumibilmente simili all'APV.
ATAZANAVIR	Non segnalate significative interazioni. Quando associato a RTV diminuisce i livelli plasmatici di metadone (16-18% dell'AUC)
LOPINAVIR/RTV	I livelli plasmatici di LPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione dal 26% all 53% dei livelli plasmatici di metadone. Può rendersi necessario un aggiustamento della posologia del metadone per evitare crisi d'astinenza.
TIPRANAVIR	I livelli plasmatici di TPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione del 48% dei livelli plasmatici di metadone. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia del metadone.
ANTAGONISTI CCR5	Non sono state ancora studiate le interazioni con metadone
INIBITORI INTEGRASI	Raltegravir non modifica i livelli plasmatici di metadone

Tabella 4 - Confronto tra le interazioni tra farmaci antiretrovirali e metadone e buprenorfina

NRTI	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
abacavir (ABC)	▲	?	
didanosina (ddI)	▲	▲	solo con capsule *enteric coated*
emtricitabina (FTC)	?	?	
lamivudina (3TC)	▲	▲	
stavudina (d4T)	▲	?	
tenofovir (TDF)	▲	▲	
zidovudina (ZDV)	▲	▲	metadone ↑ZVD: monitorare possibile ↑ della tossicità da ZDV

NNRTI	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
efavirenz (EFV)	■	■	aggiustamento posologico necessario solo con metadone
nevirapina (NVP)	■	▲	aggiustamento posologico necessario con metadone
etravirina (ETV)	▲	?	utilizzato solo il dosaggio 100 mg bid

IP	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
amprenavir (AMP)	■	?	segnalati quadri astinenziali di lieve entità
atazanavir (ATV)	▲	■	possibile sedazione:raccomandato monitoraggio
darunavir (DRV)	■	▲	possibile sindrome astinenziale da oppioidi

fosamprenavir (fAMP)	■	▲	verosimilmente stesse interazioni di AMP
indinavir (IDV)	▲	?	
lopinavir/r (LPV/r)	■	▲	talora necessario ↑ posologico di metadone
nelfinavir (NFV)	■	▲	rari casi di sindr. astinenziale: raccomandato monitoraggio
ritonavir (RTV)	▲	▲	
saquinavir (SQV)	▲	?	
tipranavir (TPV)	■	■	possibile sindr.astinenziale da oppioidi:da valutare ↑ posologico di metadone ↓nor-buprenorfina TPV potrebbe essere meno efficace somministrato con buprenorfina

ANTI-CCR5	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
maraviroc (MVC)	?	?	

Inibitori della FUSIONE	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
enfuvirtide (T20)	?	?	

Inibitori dell'INTEGRASI	**metadone**	**buprenorfina**	**Note**
raltegravir (RAL)	▲	?	una sola segnalazione di mancata influenza su metadone

DETENZIONE

A partire dalla seconda metà degli anni ottanta, sono numerose le segnalazioni sull'elevata diffusione di HIV nelle comunità penitenziarie di tutti i paesi del mondo [1], riconducibile alle particolari tipologie socio-comportamentali più rappresentate fra le persone detenute [2, 3], che rendono ragione anche dell'elevata presenza in carcere di coinfezioni con HCV e/o HBsAg [4].

Particolare rilievo assume, inoltre, la coesistenza di infezione tubercolare in detenuti HIV positivi che deve indirizzare verso più efficienti politiche di diagnosi precoce dei casi bacilliferi [5].

In America, Africa ed Europa la prevalenza dell'infezione da HIV è compresa tra il 2% ed il 7% [6-11]. Nell'est Europa ed in Asia sono segnalate prevalenze dal 2% al 50% [11, 12]. I dati del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria (D.A.P.), verosimilmente sottostimati per il basso tasso di esecuzione dei test HIV in carcere (29% al 30/06/2009) [13, 14], indicano che nei 207 Istituti del Sistema Penitenziario Italiano, sui 63.630 presenti alla stessa data, gli HIV positivi erano il 2% rispetto al 0.5% della popolazione generale.

Quando il tasso di esecuzione del test è superiore al 80%, come avvenuto in uno studio del 2005 condotto in Istituti in cui era ristretto il 14,6% della popolazione detenuta nazionale, la sieroprevalenza per anti-HIV era del 7,5% rispetto al 2,2% ufficiale relativo allo stesso periodo [10].

Un recente lavoro del 2010 [15] ha mostrato che su 16.867 detenuti sottoposti al test HIV con il sistema opt-out la percentuale di esecuzione del test nei mesi di osservazione passava dal 61% al 90%, con 22 nuove di infezioni HIV/anno diagnosticate rispetto al sistema opt-in.

Nel 2011 nel carcere di Rhode Island è stato sperimentato un programma di prevenzione tramite l'opt-out associato all'esecuzione di test rapido (Oral-Quick). Il 98% delle persone detenute (1.343/1.364) ha accettato di sottoporsi al test, con 12 di queste, prima inconsapevoli, risultate positive. Tra i vantaggi del progetto secondo gli autori, particolare rilievo hanno l'accettazione da parte dei detenuti di una metodica non invasiva e il minor tempo necessari all'esame [16].

Per poter applicare tali principi negli Istituti penitenziari, è comunque necessaria un'ampia riflessione con tutte le Istituzioni e gli enti interessati, oltre che con le associazioni dei pazienti e dei detenuti, su alcuni aspetti che appaiono inderogabili quali la volontarietà e la libertà decisionale di rifiutare l'esecuzione del test HIV e l'implementazione dell'informazione sull'infezione da HIV e sulle modalità di offerta del test HIV da fornire a tutte le persone che entrano in carcere. Queste considerazioni fanno prefigurare una strategia di *offerta proattiva e debitamente informata*, senza la quale in alcune situazioni l'esecuzione del prelievo potrebbe anche sfumare nella coercizione.

Nel documento di indirizzo "Infezione da HIV e detenzione" approvato dalla Conferenza Stato Regioni in data 15 marzo 2012, si conferma l'importanza di un counseling pre e post test approfondito, reiterato nel tempo e quanto più personalizzato [17].

Sempre dai dati del D.A.P. emerge che i detenuti con diagnosi di AIDS sono aumentati da 1,6% del 31/12/1990, al 11,9% del 31/12/2001, per poi ridiscendere fino al 6,4% del 31/12/2009 [12]. I nuovi casi di AIDS notificati sono invece diminuiti da 280 (1993) a 66 (2006), con un rapporto stabile, intorno al 7-8%, rispetto ai sieropositivi noti [10].

Con il D.P.C.M. 01/04/2008, attuativo del D.Lvo. 230/99, l'assistenza sanitaria alle persone detenute, compresa quella infettivologica, è transitata nelle competenze delle Regioni. Il periodo di transizione conseguente ha comportato la chiusura del sistema di rilevamento dei dati epidemiologici inviati, fino al 2009, dagli Istituti Penitenziari al competente Ufficio dei Servizi Sanitari del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria. Ne consegue che a tutt'oggi un

nuovo sistema nazionale di rilevamento dati non è stato ancora istituito, né è chiaro quali Istituzioni ed Enti siano legittimati a gestire tali dati sensibili. Ne consegue che i rilevamenti epidemiologici 2009 rimangono gli unici dati ufficiali disponibili in attesa che sia avviato un nuovo sistema informatico nazionale sull'epidemiologia in ambito penitenziario.

L'incidenza di nuove infezioni da HIV in uno studio britannico longitudinale, è stata del 0,41% per anno di prigione [18]. Studi d'incidenza con test volontari all'ingresso ed al momento dell'uscita dal carcere condotti dai *Centers for Diseases Control and prevention* (CDC) nel 2009 hanno indicato un tasso del 1,9% anno, con principale fattore di rischio la trasmissione sessuale [19] ed uso di droghe e tatuaggi che incidono in modo più trascurabile [20]. Sotto questo punto di vista, particolarmente "fragile" appare il periodo immediatamente successivo al rilascio in libertà, durante il quale recenti osservazioni [21] confermano essere aumentato il rischio di esposizione ad HIV tramite sesso non protetto e pratiche iniettive in comune .

Seppur non direttamente correlati, i disturbi psichiatrici e il notevole utilizzo di farmaci psicoattivi tra la popolazione detenuta, possono incidere sia sull'aumento di comportamenti a rischio che sull'aderenza alla terapia.

Sono presenti in letteratura [22] esperienze in Istituti Penitenziari europei (la normativa italiana non prevede attualmente l'estensione in carcere delle politiche di riduzione del danno) di programmi di prevenzione basati sulla distribuzione di siringhe, aghi sterili e profilattici per contrastare l'insorgenza di nuove infezioni a trasmissione parenterale (HIV, HCV, HBV). Tali strategie appaiono ampiamente condivise tra gli esperti internazionali, ma sarebbe utile sviluppare ulteriori studi tesi a dimostrare la riduzione dei tassi di incidenza di tali infezioni negli istituti dove sono estensivamente applicate.

Pochi, sono gli studi epidemiologici rivolti alla prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione detenuta femminile [23, 24] in cui emergono fattori di rischio e comportamenti differenti rispetto alla popolazione detenuta maschile [25]. La tossicodipendenza rimane un fattore di rischio indipendente tra uomini e donne per il riscontro di infezione da HIV, mentre la trasmissione per via sessuale è maggiormente indicata come fattore di rischio dalla popolazione detenuta femminile.

La disponibilità della terapia antiretrovirale negli Istituti Penitenziari ha oggi condotto ad una drastica riduzione delle nuove diagnosi di AIDS e delle morti correlate, sia in Italia sia in altri paesi. L'assunzione delle terapie antiretrovirali sembra ancora oggi più bassa nei pazienti detenuti rispetto a quelli liberi, anche se uno studio sulla circolazione di ceppi HIV resistenti in detenuti *"naive"* per farmaci antivirali ha dimostrato una prevalenza di mutazioni equivalente a quella rilevabile in pazienti liberi della stessa area geografica [26].

Le difficoltà di assunzione della terapia antiretrovirale in carcere, riportate in nord America ed Europa, sono rappresentate principalmente da problemi di scarsa aderenza [27]. Inoltre la continuità terapeutica è ostacolata, almeno in Italia, da trasferimenti da un Istituto Penitenziario all'altro e dalla liberazione dei detenuti HIV positivi che spesso non si rivolgono, dopo la liberazione, alle strutture sanitarie esterne [28].

Numerose segnalazioni, eseguite sia in Italia [29] sia negli Stati Uniti [30], hanno inequivocabilmente dimostrato il significativo vantaggio della terapia direttamente osservata (DOT) rispetto alle schedule di auto-somministrazione. I dati della letteratura indicano che l'incremento di HIV-RNA soppresso è > 20% con la DOT sia in controlli intramurari sia in controlli liberi attendibili, rendendo tale strategia particolarmente raccomandabile in tale ambito. Questa opzione appare uno strumento particolarmente valido soprattutto se associato ad uno specifico programma di *counselling* ed educazione sanitaria, finalizzato a restituire al termine della detenzione alla comunità libera pazienti consapevoli e convinti delle terapie che assumono.

Per tutti questi motivi, negli Istituti Penitenziari italiani appare necessario:

- *Fornire ai detenuti conosciuti sieropositivi livelli diagnostici non inferiori a quelli offerti esternamente* [AI];
- *Elaborare strategie di interventi coordinati tra infettivologo, specialista SerT, psichiatra e psicologo* [AIII].
- *Offrire terapie antivirali a tutti coloro che ne necessitano secondo le linee guida nazionali ed internazionali* [AI];
- *Garantire a tutti i pazienti in terapia la distribuzione dei farmaci agli orari prescritti ed i controlli ematochimici, virologici ed immunologici ai tempi richiesti* [AI]*;*
- *Garantire un costante rapporto medico-paziente, con couselling specialistico continuativo teso al miglioramento dell'adesione alle terapia* [AII]*;*
- *Garantire la continuità terapeutica sia ai detenuti in entrata che a quelli in uscita ovvero in trasferimento verso altri Istituti* [AIII].

Inoltre, in considerazione dell'avvenuta presa in carico della Sanità Penitenziaria da parte del S.S.N., appare anche indispensabile rendere possibile il raggiungimento dei suddetti obiettivi tramite:

- *Un'adeguata formazione per tutto il personale penitenziario che gravita nell'area sanitaria, inclusi Agenti di Polizia Penitenziaria, Educatori e Volontari* [AIII];
- *Adeguate campagne di prevenzione vaccinale per tutto il personale* [AI];
- *Interventi di educazione sanitaria rivolti alla popolazione detenuta, per prevenire e ridurre i rischi di acquisizione delle malattie virali croniche e trasmissibili in tale ambito, privilegiando possibilmente la trasmissione delle informazioni "tra pari" ed utilizzando, ove necessario, l'impiego di mediatori culturali adeguatamente ed appositamente formati* [AIII];
- *Fornire ai detenuti al loro ingresso in carcere i riferimenti dei Centri di Infettivologia presenti nel territorio di provenienza* [AIII]*;*
- *Garantire misure concrete per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanze stupefacenti in carcere, alle pratiche sessuali, ai tatuaggi* [BIII];
- *Quando ricorrono i termini previsti dalla normativa vigente per la definizione di incompatibilità del paziente con il regime detentivo in carcere, redarre apposita certificazione ed inviarla senza indugio alle autorità giudiziaria competente per le determinazioni del caso* [AI].

GRAVIDANZA

Questo documento esamina unicamente gli aspetti particolari legati all'uso della terapia antiretrovirale in gravidanza. Si prega di riferirsi al documento integrale collegato per quanto attiene alla gestione della gravidanza nelle donne con HIV e alla prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV.

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

La terapia antiretrovirale agisce riducendo la carica virale materna *prepartum* e al parto e quindi l'esposizione neonatale al virus. Per i farmaci in grado di raggiungere il neonato attraverso la barriera placentare la terapia antiretrovirale determina inoltre una profilassi che può essere definita "pre-esposizione" in relazione all'esposizione del neonato in occasione del parto, che potrebbe avvenire sia attraverso possibili microtrasfusioni madre-neonato, sia per esposizione diretta al virus durante i contatti con il sangue materno durante il parto.

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto è apparsa in grado di ridurre il rischio di trasmissione anche con livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto. Per questi motivi, in gravidanza si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile [AI].

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna *antepartum* ed *intrapartum* e sulla profilassi antiretrovirale al neonato [AI]. Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA [AI]. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia *antepartum* o quella *intrapartum,* è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico [AII].

Scenari terapeutici principali

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione personale alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione. Le gravide che presentano indicazione personale al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile [AII].

Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII].

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione. E' quindi particolarmente importante ottenere una soppressione stabile della carica virale nelle donne che sono già in terapia e pianificano una gravidanza [BIII], mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in

questa condizione all'inizio della gravidanza, e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza [AII].

Fallimento terapeutico

In presenza di fallimento terapeutico virologico occorre modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata allo scopo di garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. A questo scopo è fortemente raccomandato lo svolgimento di un test di resistenza per guidare la scelta del trattamento [AI].

Svolgimento del test di resistenza

L'esecuzione di un test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento [AIII] ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato e carica virale adeguata al suo svolgimento [AI]. L'esecuzione del test dovrebbe essere tempestiva, e l'epoca ottimale di svolgimento per definire il trattamento in gravidanza è quella preconcezionale. Laddove i tempi fra l'inizio del trattamento e la data stimata del parto siano limitati (es. per diagnosi o accesso tardivi) è preferibile avviare empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali aggiustamenti basati sui risultati del test di resistenza [BIII].

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

In generale, il monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco (TDM) non è raccomandato in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma andrebbe considerato in situazioni particolari (es. patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, farmaci o regimi particolari per i quali non si dispone di dati in corso di gravidanza, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, presenza di resistenza o fallimento, ecc.) [CIII]. Nonostante per alcuni farmaci sia stata riportata una riduzione dei livelli plasmatici in gravidanza, le evidenze che questa ridotta esposizione abbia conseguenze negative in termini di efficacia sono modeste, particolarmente quando siano utilizzati inibitori della proteasi associati a ritonavir. . Per questa classe di farmaci, situazioni terapeutiche particolari in cui considerare monitoraggio dei livelli plasmatici, anche in funzione della situazione di carica virale, sono la somministrazione combinata di atazanavir e tenofovir e l'uso di darunavir in regime di monosomministrazione Si prega di riferirsi anche alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

Idealmente, il regime in atto al concepimento dovrebbe essere stato selezionato in epoca preconcezionale secondo criteri che ne assicurino la sicurezza d'uso in gravidanza, in maniera tale che non sia necessario modificarlo o interromperlo nelle prime settimane di gestazione per motivi di sicurezza. Nel prescrivere alle donne in età fertile farmaci potenzialmente teratogeni (es. efavirenz) o altri regimi o farmaci caratterizzati da un profilo di tossicità che determina un potenziale rischio aggiuntivo di tossicità in gravidanza (es. acidosi lattica, epatotossicità, diabete), occorre considerare la possibilità di una gravidanza non pianificata. Nelle donne in trattamento antiretrovirale in cui insorga una gravidanza non pianificata, il regime andrà rivalutato il più precocemente possibile in funzione della sua sicurezza d'uso in gravidanza [AII]. Le donne che si trovano all'inizio di gravidanza con regimi basati su nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale soppressa possono (indipendentemente dal livello di CD4+) proseguire il regime in corso monitorando con attenzione l'eventuale sviluppo di tossicità [AIII].

Terapia antiretrovirale in donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza: scelta del regime

Qualora esista indicazione materna al trattamento, il trattamento andrà iniziato il prima possibile, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione di farmaci che abbia i migliori presupposti di sicurezza ed efficacia in gravidanza. La scelta del regime dovrà tenere conto, oltre ai presupposti di sicurezza, di ulteriori fattori quali aderenza/convenienza, patologie concomitanti presenti, interazioni farmacologiche, peculiarità della farmacocinetica in gravidanza, caratteristiche di passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa [AII]. Qualora l'indicazione al trattamento sia costituita dalla sola profilassi della trasmissione verticale, è possibile considerare e discutere con la donna l'inizio del trattamento dopo il primo trimestre, ma occorre considerare che in assenza di trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni intrauterine *antepartum*.

Epoca di inizio del trattamento

Non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, indicare un'epoca ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione personale al trattamento, ma in ambito di regimi HAART una più lunga durata di terapia è risultata indipendentemente associata a ridotto rischio di trasmissione. L'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza, considerando la possibilità che la durata della gravidanza sia ridotta per l'insorgenza di parto pretermine e l'osservazione che il tempo necessario alla realizzazione di una soppressione virale completa è dipendente dal livello iniziale di carica virale materna. Iniziare il trattamento all'inizio del secondo trimestre è una opzione raccomandabile in generale per ottenere i maggiori presupposti di efficacia [BIII], ma l'epoca programmata per l'inizio non dovrà comunque andare oltre le 26 settimane nelle donne con carica virale inferiore a 10000 copie/ml ed oltre le 20 settimane nelle donne con carica virale superiore a 10000 copie/ml [AII]. Sebbene manchino studi specifici, l'inizio del trattamento nel primo trimestre potrebbe avere efficacia aggiuntiva sulla piccola quota di casi di trasmissione che si verifica precocemente in utero. Nelle donne che si presentano oltre le 26 settimane, il trattamento andrà iniziato immediatamente [AII].

Potenza del regime

In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti [AI]. Nel caso (infrequente) di donne che presentino carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti. Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la dimostrata maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale [AI].

Interruzione del trattamento

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave [AIII]. Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad

emivita lunga (es. NNRTI), è raccomandabile, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti, sospendere per primi questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI. Orientativamente, la prosecuzione degli altri farmaci deve essere mantenuta per un minimo di 7 giorni [AII], ma secondo alcuni esperti, considerata la notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione, possono essere necessarie code terapeutiche più prolungate per prevenire lo sviluppo di resistenze (fino a 21-30 gg.) [CIII].

Sebbene i dati sull'argomento siano limitati, occorre considerare che lo svolgimento di interruzioni del trattamento in gravidanza, soprattutto se prolungate e se svolte dopo il primo trimestre, potrebbe favorire una incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, e indirettamente, aumentare il rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione.

Modifica del trattamento entro il primo trimestre per motivi di sicurezza

Le modifiche del trattamento in gravidanza possono favorire il mancato raggiungimento di carica virale non rilevabile a termine di gravidanza, con possibili implicazioni negative in termini di rischio di trasmissione verticale, possibilità di svolgimento del parto vaginale, e sviluppo di resistenze. In questo contesto, l'eventuale decisione di modificare per esclusive ragioni di sicurezza il trattamento antiretrovirale durante la fase dell'organogenesi (primo trimestre) a favore di farmaci caratterizzati da maggiore esperienza d'uso in gravidanza e basso rischio malformativo complessivo dovrà tenere conto dell'epoca gestazionale in relazione allo sviluppo di difetti specifici, della situazione di carica virale, e delle implicazioni del cambio di regime su potenza, farmacocinetica ed aderenza. La continuazione di un regime completamente soppressivo in corso (carica virale non rilevabile) può essere considerata se i presupposti di efficacia di un eventuale nuovo regime sono inferiori a quello in atto ed il regime in corso si basa su farmaci con rischio malformativo complessivo non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry [CII]. Per quei farmaci per i quali studi sull'animale hanno identificato un rischio di difetti specifici, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico. Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo il calcolo del rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile.

Situazioni terapeutiche particolari

Nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente un'adeguata soppressione virale, appare preferibile iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento [BIII].

Nelle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un occasione di una precedente gravidanza potrebbero essersi selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto.

In caso di coinfezione da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza [AIII] e la ribavirina è controindicata [AII], e per i nuovi agenti inibitori dell'HCV non esiste alcuna informazione sull'uso in gravidanza. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di

trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di due NRTI attivi sia su HIV sia su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel *postpartum*, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel *postpartum*. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento [AIII].

Terapia aggiuntiva intrapartum

La somministrazione di zidovudina ev *intrapartum* in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandata, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali, e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale [AI]. La somministrazione ev. *intrapartum* potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione al suo utilizzo [AII]. E' invece incerto se la zidovudina ev. *intrapartum* possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto. All'inizio della somministrazione ev (raccomandabile da tre ore prima del parto laddove possibile), la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione *antepartum* secondo gli orari previsti, per quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo, qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina ev [AII].

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non appare raccomandabile in quanto non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione, e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre, riducendo la successiva risposta alla terapia [AI].

Per la donna che si presenta in travaglio senza alcuna terapia antiretrovirale, può essere considerata oltre alla somministrazione raccomandata di zidovudina in infusione ev anche la aggiunta di altri farmaci [BII]. In questo caso si dovrà cercare di ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti (selezionando regimi adeguati per potenza/barriera genetica o utilizzando adeguate code terapeutiche per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza come la nevirapina a dose singola) [AII].

La profilassi post-natale nel neonato

La profilassi con antiretrovirali nel neonato, insieme alla non attuazione dell'allattamento al seno, costituisce un elemento essenziale nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV [AI]. Lo schema base prevede sei settimane di zidovudina per os [AI]. Situazioni particolari che possono richiedere individualizzazione del trattamento sono: neonati da madre senza alcuna terapia prima del parto (dove uno schema di combinazione nel neonato è raccomandato in quanto è risultato superiore a schemi basati sulla sola zidovudina [AI]); carica virale materna prepartum elevata (dove è raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione per il maggior rischio di trasmissione [AII]); madre portatrice di ceppi farmacoresistenti (dove è raccomandabile uno schema di profilassi che consideri il genotipo materno di resistenza). All'uso neonatale di lopinavir/ritonavir sono stati associati casi di disfunzione surrenalica transitoria ed un possibile rischio di tossicità anche severe per le primissime settimane di vita, soprattutto per i prematuri. E' in generale auspicabile la consultazione di un pediatra con esperienza nel trattamento di neonati con HIV [AIII].

Considerazioni sul rapporto rischio-beneficio e sulla sicurezza d'uso di farmaci antiretrovirali particolari in gravidanza

Analoghi Nucleosidici (NRTI)

Zidovudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Lamivudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. Come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, elevato passaggio transplacentare, e buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Emtricitabina	Considerato fra gli NRTI se occorre iniziare terapia in gravidanza una scelta alternativa rispetto alla lamivudina, per la quale si hanno più ampie informazioni. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Tenofovir	I dati disponibili sulla sicurezza d'uso in gravidanza del tenofovir sono in aumento, e non indicano un rischio complessivo di malformazioni superiore a quello degli altri antiretrovirali. Il profilo di tossicità del farmaco indicherebbe un potenziale rischio di alterazioni nella formazione di osso nel feto e di nefrotossicità in gravidanza. In studi preliminari di dimensioni limitate non si sono osservati effetti significativi di questo tipo. Qualora impiegato, è raccomandato un attento monitoraggio della funzionalità renale. Data la limitatezza di dati a lungo termine sui neonati esposti, è da considerare NRTI alternativo se si deve iniziare terapia in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Per la sua attività su HBV, in gravidanza ha rapporto rischio-beneficio più favorevole nelle donne con coinfezione da HBV che necessitano di trattamento per HIV o per HBV, in associazione a nucleosidi attivi sull'HBV (lamivudina o emtricitabina). Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Didanosina	Considerato fra gli NRTI farmaco di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. I dati *dell'Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR, che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), indicano fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un lieve aumento di difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern particolare di difetti. Sulla base dell'attuale percentuale di difetti congeniti in neonati con esposizione alla didanosina nel primo trimestre nell'APR (4.6%), e della mancata evidenza di un pattern di difetti, è incerto se tale aumento rappresenti un reale segnale di un aumentato rischio malformativo. L'associazione con stavudina va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche.
Abacavir	Possibile rischio di reazioni da ipersensibilità in soggetti predisposti su base genetica (HLA-B*5701). Rappresenta fra gli NRTI una scelta alternativa ma accettabile, sulla base di considerazioni individualizzate, se occorre iniziare terapia in gravidanza. Regimi a 3 nucleosidi contenenti abacavir hanno mostrato minore efficacia rispetto a regimi basati su NNRTI o IP e andrebbero quindi evitati in presenza di alternative più efficaci e nel caso di elevata carica virale iniziale (>100.000 copie/ml). Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Stavudina	NRTI di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'associazione con didanosina in gravidanza va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche. La stavudina non va associata a zidovudina per antagonismo farmacologico.

Analoghi Non Nucleosidici (NNRTI)

Efavirenz	L'uso di efavirenz è stato associato ad un rischio malformativo in studi sulle scimmie, e casi sporadici di difetti del tubo neurale sono stati descritti in neonati esposti ad efavirenz durante il primo trimestre. Recenti studi di metanalisi e i dati dei registri di sorveglianza non indicano per l'esposizione ad EFV nel primo trimestre di gravidanza un rischio complessivo di difetti congeniti significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui potenziali rischi connessi al suo uso in gravidanza, e di utilizzare farmaci alternativi nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle con mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati ed in quelle che iniziano terapia antiretrovirale prima che siano trascorse sei settimane dal concepimento (8^{a} settimana di gravidanza) [AIII]. Nelle donne in cui si verifica gravidanza in corso di trattamento con EFV, una eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà tenere conto della lunga emivita del farmaco ed essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico, considerando che la chiusura del tubo neurale avviene entro la quinta-sesta settimana dal concepimento. Qualora il farmaco sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, si sia superata la sesta settimana dal concepimento (8° settimana di gravidanza) e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Nevirapina	Sul rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza esistono informazioni non del tutto

	univoche. In donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4+ superiori a 250 cellule/µL è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza *rash* associato, anche pericolosa per la vita o fatale. Questo aumentato rischio di epatotossicità in presenza di CD4+ > 250 cellule/µL non è stato riscontrato in tutti gli studi su donne HIV-positive in gravidanza, e dati da coorti multicentriche non hanno confermato la presenza di un aumentato rischio di epatotossicità in gravidanza fra le donne che ricevevano NVP rispetto a quelle che ricevevano altra ART, indicando però che le donne con HIV in gravidanza che ricevevano ART erano a rischio significativamente più elevato di epatotossicità rispetto a donne non gravide. Sebbene i dati siano controversi, occorre considerare nella valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso di nevirapina in gravidanza un possibile aumentato rischio di epatotossicità anche grave in donne con livelli di CD4 superiori a 250 cellule/µL, particolarmente se iniziano la nevirapina in gravidanza, e che la gravidanza di per se aumenta il rischio di sviluppare epatotossicità in corso di trattamento antiretrovirale. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata, indipendentemente dal livello di cellule CD4.
Etravirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Rilpivirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori della Proteasi (IP)

Lopinavir/r	IP di prima scelta in gravidanza. Il lopinavir è fra i vari inibitori della proteasi, quello per cui sono disponibili maggiori informazioni, che complessivamente delineano un favorevole bilancio fra potenza e sicurezza di uso in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Atazanavir	Considerare fra gli IP come una possibile scelta alternativa se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'esposizione ad atazanavir in gravidanza è in aumento, ed il rischio malformativo non appare significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Da associare comunque a ritonavir. Possibili ridotti livelli plasmatici nel secondo e terzo trimestre, particolarmente se associato a tenofovir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.
Saquinavir	Disponibili dati preliminari di buona tollerabilità in gravidanza ma nel complesso le informazioni sull'uso in gravidanza sono più limitate rispetto a lopinavir ed atazanavir. Da associare a ritonavir.
Fosamprenavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Tipranavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Darunavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Nelfinavir	Il farmaco è stato fino al 2007 uno degli inibitori della proteasi di più comune utilizzo, dimostrando un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Fra il 2007 ed il 2008 è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità. Per l'uso in gravidanza, occorre considerare che in studi clinici nell'adulto al di fuori della gravidanza il suo uso in regimi di combinazione è apparso caratterizzato da tassi di risposta inferiore a quelli ottenibili con regimi basati su LPV/r.
Indinavir	Da usare solo in assenza di alternative terapeutiche, e associato con ritonavir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.

Inibitori HIV di altre classi

Raltegravir	Sebbene non esistano informazioni sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza, il farmaco, per le sue caratteristiche di rapida dinamica di abbattimento della carica virale, potrebbe essere potenzialmente utile in situazioni di alta carica virale al termine di gravidanza, laddove è necessario ridurre rapidamente la viremia in prossimità del parto.
Maraviroc	Non esistono informazioni sul suo uso in gravidanza.
Enfuvirtide	Esistono limitate informazioni sul suo uso in gravidanza. Il farmaco non appare in grado di attraversare la placenta ed è stato recentemente usato in casi sporadici al termine di gravidanza per ridurre la carica virale in prossimità del parto, soprattutto in presenza di virus multiresistente; tuttavia, non sempre è apparso in grado di prevenire la trasmissione.

Situazioni particolari potenzialmente associate all'uso di inibitori della proteasi

Alterazioni metaboliche	Il loro uso è stato associato, al di fuori della gravidanza, a vari gradi di alterazione del metabolismo glucidico. Il loro ruolo nel determinare un rischio aggiuntivo in gravidanza di alterata tolleranza al glucosio o diabete è controverso, dal momento che alcuni studi non hanno mostrato differenze fra donne in trattamento con regimi comprendenti o meno inibitori della proteasi.
Riduzione dei livelli plasmatici	Da un punto di vista farmacocinetico, per tutti i farmaci di questa classe è possibile che si verifichino riduzioni dei livelli plasmatici durante la gravidanza, e per tutti i farmaci (salvo che per il nelfinavir, peraltro di uso non attuale) è raccomandata l'associazione con ritonavir a basse dosi come booster farmacologico.

SEZIONE 5

Situazioni a cui porre particolare attenzione

TRAPIANTI

Selezione dei pazienti con infezione da HIV e con malattia organo-specifica terminale da sottoporre a trapianto di organo-solido (fegato, rene, pancreas, cuore, polmone) da donatore cadavere

Screening e monitoraggio presso il centro inviante [AII] [1]

I dati di letteratura disponibili dimostrano la piena congruenza dell'opzione trapiantologica nei pazienti HIV con una malattia organo-specifica terminale di qualsiasi tipo, purchè venga documentata infezione da HIV asintomatica, viremia non rilevabile e ricostituzione immunologica adeguata. In passato alcune serie di pazienti con malattia epatica terminale e coinfezione HIV-HCV hanno evidenziato una sopravvivenza post-trapianto a breve e lungo termine inferiore a quella dei pazienti non-HIV e un beneficio di sopravvivenza atteso dalla procedura vicino al limite inferiore comunemente accettato (i.e. 50% a 5 anni) [2-5]. Nonostante una recente metanalisi abbia evidenziato una sopravvivenza post-trapianto a 1, 3 e 5 anni sovrapponibile fra pazienti HIV e non-HIV e la mancata evidenza di HCV come fattore prognostico sfavorevole [6], alcuni studi di recentissima pubblicazione hanno evidenziato alcuni fattori che possono condizionare la sopravvivenza post-trapianto enfatizzando la assoluta necessità di una attenta selezione dei riceventi [7, 8]. Conseguentemente il Programma Nazionale di trapianto in HIV (PNT-HIV) conserva piena validità sia dal punto di vista etico sia scientifico, ma richiede un attento monitoraggio dei risultati. Ancora controversa è l'indicazione al ritrapianto, come documentato da un recente lavoro riferito alla coorte spagnola [9].

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 trapiantologiche* consistenti 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 (es.: tipo e grado di insufficienza d'organo, condizioni generali, tipologia di comorbidità, ecc.);
- I requisiti *specifici* richiesti dal PNT-HIV.

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

Questa indicazione trova il suo indispensabile presupposto nella necessità da parte degli operatori del centro inviante di garantire l'applicazione dei protocolli gestionali e degli algoritmi diagnostici (es.: *Child-Pugh* e *MELD scores*) ritenuti indispensabili per inquadrare adeguatamente un paziente HIV con possibile malattia organo-specifica terminale. Laddove se ne evidenziasse carenza o inadeguatezza dovrebbe essere compito del Responsabile del Centro organizzare l'opportuna formazione dei propri Collaboratori, oppure individuare altro centro di riferimento (al limite, lo stesso centro trapianti) cui demandare tale attività di screening e monitoraggio.

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
- 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
- A seconda del tipo di organo (ad esempio *CTP score* e *MELD score* nel caso del fegato, ecc.)
CRITERI HIV-CORRELATI
- Anamnesi malattie HIV-correlate - Conta linfociti CD4+ - Viremia HIV - Genotipizzazione HIV - Storia terapeutica (per HAART)

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

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
1. Infezione da HIV documentata 2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato 3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente > 100 cellule/µL 4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "*AIDS defining*" con conta dei linfociti 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 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, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4+ e HIV-RNA 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)

- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente $\geq$ 200 cellule/µL - Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4+ $\geq$ 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

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, Infezioni da *Mycobacterium abscessus*, ecc.) 3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale 4. Storia di neoplasia (eccezion 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 uno specialista oncologo)

Riferimento del paziente al centro trapianti-HIV [AII]

In caso di attenta osservanza delle indicazioni fornite in precedenza, il paziente con indicazione trapiantologica accertata o dubitativa dovrebbe essere *tempestivamente* riferito a uno dei centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV. L'elenco di tali Istituzioni e la relativa attività in termini di arruolamenti, procedure espletate e risultati, sono regolarmente monitorati dal CNT con periodico aggiornamento dei dati nelle sedi preposte.

E' soltanto grazie al riferimento del paziente al centro trapianti secondo il timing più appropriato che si offrono al paziente (e anche al "sistema" nel suo complesso) sufficienti garanzie di tempestività e appropriatezza nell'immissione in lista, e quindi maggiori probabilità di successo, sia in termini di percentuale di pazienti listati sottoposti alla procedura trapiantologica che di sopravvivenza di organo e paziente nella fase post-trapianto. Al momento di editare le presenti linee guida i Centri trapianto attivamente reclutanti i candidati HIV (per organo da trapiantare) sono elencati nel relativo allegato. Altri centri risultano al momento attivi, anche se al momento non hanno ancora effettuato trapianti (Centro Trapianti di Fegato dell'Azienda Ospedalera-Universitaria di Pisa, Centro Trapianti di Fegato dell'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo e Centro Trapianti di Fegato dell'Ospedale Niguarda di Milano).

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 di minima, suggeriti per consentire la valutazione finale della candidatura da parte della commissione del Centro Trapianti per l'effettivo inserimento del paziente nella lista di attesa. (Tabelle 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 a HHV-6 e 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 - Coprocoltura[#] + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicino-resistenti o Gram-negativi MDR (KPC) - Urinocoltura - Ecotomografia addominale - Ortopantomografia 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
Elenco delle procedure diagnostiche di cui è possibile richiedere l'esecuzione presso i competenti servizi del Centro inviante: - 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 - 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)
Elenco delle valutazioni specialistiche dirette che è indispensabile eseguire presso il Centro trapianto: - Visita cardiologica - Visita oculistica - Visita odontoiatrica/Igienista dentale - Visita dermatologica - Visita psicologica/psichiatrica - Visita chirurgica - Visita anestesiologica

Definizione e ripresa/istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (HAART) in concomitanza con la terapia immunosoppressiva (IS) nella fase post-trapianto.

Definizione di uno schema di HAART efficace per il post-trapianto [BII]

Come chiaramente specificato dal PNT-HIV, tutti i pazienti ritenuti eleggibili secondo i criteri standard (ovvero i medesimi criteri utilizzati nella comune pratica clinica per il paziente non-HIV) per essere trapiantati in ambito di protocollo devono presentare una situazione immunovirologica adeguata; in caso di pazienti mai trattati con HAART, tutte le opzioni terapeutiche anti-HIV sono potenzialmente praticabili nel post-trapianto; nel caso di pazienti in trattamento o pre-trattati, sulla scorta dell'anamnesi farmacologica e del profilo di resistenza e ancora nella fase di valutazione della candidatura, è indispensabile dimostrare la presenza di *almeno un'opzione* di HAART ragionevolmente efficace da impiegare nel post-trapianto. In assenza di questi indispensabili pre-requisiti, il paziente HIV *non* dovrebbe essere sottoposto a trapianto di organo-solido.

Il confronto degli studi sul trapianto di organo solido nel paziente HIV prima e dopo l'adozione degli schemi di HAART, evidenzia chiaramente il vantaggio di sopravvivenza offerto dalla terapia antiretrovirale nella fase post-trapianto [10]. L'incremento di sopravvivenza garantito dalla HAART è unanimemente ritenuto indispensabile per candidare un paziente con infezione da HIV a trapianto di organo-solido; in caso contrario, il beneficio offerto dal trapianto non risulterebbe accettabile, se confrontato con quello del paziente non-HIV. Va infatti opportunamente specificato che in ambito

trapiantologico i pazienti competono fra loro per l'allocazione di una risorsa estremamente limitata e chiaramente insufficiente per tutti i potenziali candidati.

Ripresa/istituzione di HAART con particolare riferimento alle potenziali interazioni farmacologiche e al ruolo del TDM [AII] [11, 12]

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido dovrebbero riprendere o iniziare uno schema di HAART ragionevolmente efficace nella prima fase post-trapianto, in presenza di condizioni di sicurezza, e comunque entro le prime 2-4 settimane post-trapianto. L'attento monitoraggio della ripresa della replicazione virale potrebbe essere utilizzato come parametro per ripristinare il trattamento. La terapia dovrebbe essere definita secondo lo standard in uso per il paziente HIV (es.: dati anamnestici, resistenze, caratteristiche del paziente ecc.), ma anche e soprattutto tenendo debito conto delle potenziali interazioni farmacologiche con il resto della terapia, in primis gli IS, che assumono in questo contesto il ruolo di trattamento salvavita cui va data assoluta priorità. In questo contesto assume un ruolo fondamentale il monitoraggio delle concentrazioni degli IS (in particolare degli inibitori delle calcineurine e degli inibitori del *mammalian target of rapamycin* – mTOR, quali rapamicina e everolimus). Al momento di iniziare o ripristinare HAART, soprattutto in presenza di inibitori delle proteasi, la concentrazione degli immunosoppressori dovrà essere strettamente monitorata e il relativo dosaggio conseguentemente e perfettamente adeguato. Mentre il ruolo del TDM nel monitoraggio farmacologico puntuale dell'esposizione del paziente agli IS è fuori discussione, le influenze di IS su HAART non sembrano tali da consigliare routinariamente il TDM nel monitoraggio dell'esposizione del paziente ai farmaci antiretrovirali. L'argomento è attualmente oggetto di studio, e sono certamente da incoraggiare iniziative scientifiche multi-istituzionali che meglio lo definiscano. Le interazioni note e documentate fra HAART e IS rappresentano un argomento specialistico che esula dagli scopi delle presenti linee guida. Per la gestione di tale problematica, si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni, oltre che alle linee guida *dell'American Society for Transplantation.*

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

La prevenzione primaria attraverso una riduzione delle esposizioni o dei comportamenti a rischio costituisce la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV.

L'impiego di una terapia antiretrovirale (ARV) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV (profilassi post-esposizione, PPE) è una misura consolidata di prevenzione del rischio di trasmissione occupazionale in ambiente sanitario e ampiamente utilizzata in caso di esposizione non occupazionale, soprattutto nella prevenzione della trasmissione sessuale.

La PPE è parte integrante della gestione delle esposizioni occupazionali a rischio di infezione da patogeni trasmessi con il sangue e delle esposizioni a rischio di malattie a trasmissione sessuale. Si rimanda pertanto agli specifici protocolli clinico-assistenziali per tutto quanto esula dagli scopi del presente documento.

Razionale ed evidenze

L'impiego della PPE contro l'infezione da HIV è basato sulla plausibilità biologica. Dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa. Queste migrano ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, sviluppando un'infezione sistemica. Questo periodo di latenza nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la PPE, utilizzando farmaci ARV che blocchino la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, prevenendo in tal modo lo stabilirsi dell'infezione cronica [1].

Le prove disponibili a supporto della possibile efficacia della PPE sono essenzialmente derivate da esperimenti su animali, da uno studio caso-controllo condotto in era pre-HAART in ambito occupazionale utilizzando la sola zidovudina e da studi osservazionali, peraltro giudicati di debole qualità, in soggetti esposti per via sessuale [2-5].
Casi di fallimento sono descritti sia per la PPE occupazionale che per quella "sessuale" [6-11].

Sono considerate ulteriori evidenze indirette di possibile efficacia della PPE, i risultati degli studi clinici, anche randomizzati, condotti nell'ambito della prevenzione dell'infezione pre-, peri- e soprattutto post-natale di HIV [2, 12, 13].

Le evidenze disponibili, indicano che la PPE può essere tanto più efficace quanto prima iniziata, perde di efficacia quando siano trascorse più di 48 ore dall'esposizione, e deve essere protratta per almeno 4 settimane.

La maggior parte delle esposizioni non determina la trasmissione di HIV ed il rischio in seguito ad una singola esposizione è in media dello 0,3-0,5%: alcune circostanze o fattori determinano un aumentato rischio di trasmissione, altre lo riducono (Tabelle 1 e 2) [2, 14-23].

La probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.

La Commissione Federale Svizzera per l'HIV ha affermato, in un documento pubblicato nel 2008 noto come lo "Swiss statement", che le persone in trattamento ARV con carica virale plasmatica non dosabile da almeno 6 mesi e non affette da altre infezioni sessualmente trasmesse (IST) non trasmettono il virus [24].

Più recentemente lo studio clinico randomizzato HPTN 052 ha chiaramente evidenziato in coppie discordanti che il trattamento con ARV del partner con infezione riduce significativamente la probabilità di trasmissione sessuale del virus al partner non infetto (25), confermando le evidenze derivanti da studi osservazionali di un potenziale beneficio sia individuale che di sanità pubblica [2, 26].

I principi dello "Swiss statement" e i dati fin qui disponibili sul rapporto tra viremia e trasmissione sessuale dell'HIV sono la base della recente revisione delle linee guida per la PPE post-esposizione sessuale emanate dalla British Association for Sexual Health and HIV: in caso di fonte con viremia non rilevabile la PPE è "raccomandata" solo in seguito a rapporto anale recettivo e "non raccomandata" per altre modalità di esposizione sessuale [27].

Un recente documento dell'ECDC di valutazione nel contesto europeo della politica "terapia come prevenzione" (Treatment as Prevention; TasP) riassume le evidenze disponibili a riguardo; specifici capitoli sono dedicati alla PPE e alla profilassi pre-esposizione [2]. Questo documento conclude che il rischio di trasmissione in rapporti non protetti vaginali o anali con persone con *viral load* plasmatico soppresso non è chiaramente definito, ed è pertanto necessario valutare i risultati degli studi in corso per poter formulare un giudizio consolidato in merito.

Comunque i risultati degli studi disponibili sono in parte contrastanti e non sembrano aver individuato un limite di viremia certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile [2, 28]. Inoltre, anche nei casi di soppressione virale plasmatica al di sotto della soglia di rilevazione, una pur bassa replicazione virale persiste, può essere evidenziato virus integrato nel DNA cellulare e possono verificarsi fasi di maggiore carica virale spontanee (blips) o in associazione con infezioni concomitanti [2, 29].

Inoltre, la carica virale nelle secrezione genitali non corrisponde necessariamente a quella ematica. Negli studi disponibili la proporzione di soggetti in ARV con HIV RNA non rilevabile nel plasma ma evidenziabile nel seme o nei fluidi cervico-vaginali è estremamente variabile, così come il livello della carica virale nei diversi compartimenti [2, 30-36].

I diversi ARV si concentrano diversamente nei diversi compartimenti e pertanto un loro utilizzo in caso di PPE che tenga conto anche di questa caratteristica appare logico anche se l'efficacia di tale approccio non è dimostrabile [37].

Per quanto riguarda tollerabilità e tossicità della PPE è invece disponibile un maggior numero di studi osservazionali, dati di registri, serie e segnalazioni di casi. Nei primi studi, effetti collaterali erano riscontrabili nel 50% circa dei trattati e causa di interruzione prematura della PPE nel 20-30% dei casi [4, 5, 38- 41]. La tossicità, usualmente ad esordio precoce (mediana: 3-4 giorni) e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, malessere e astenia, e cefalea. L'incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione è stata stimata in circa lo 0.7% .

La frequenza e la gravità degli effetti collaterali dipendono dal regime utilizzato, e farmaci di ultima generazione e/o classe o più recenti combinazioni hanno dimostrato una minore tossicità anche nei regimi di PPE [42-50], senza peraltro modificare significativamente il completamento del periodo di PPE [4, 5, 38- 50].

Vi sono inoltre diverse esperienze di una buona tollerabilità anche di PPE "estese" con 4 o 5 farmaci appartenenti a classi diverse, inclusi inibitori dell'integrasi o dell'ingresso, utilizzate in caso di esposizione a paziente fonte multi resistente, evenienza che è stata documentata in studi di

prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali ed è risultata associata a fallimento della PPE [51, 52].

Molti effetti collaterali possono peraltro essere controllati con adeguati farmaci sintomatici. Alcuni ARV determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità di danni importanti e irreversibili appare però minima [53].

Non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine derivante dall'uso dei farmaci ARV in soggetti non infetti per un periodo di 4 settimane.

Più recentemente, è stato evidenziato come possano verificarsi eventi avversi anche gravi per interazioni farmacologiche della PPE, soprattutto comprendente inibitori della proteasi/RTV, con trattamenti concomitanti già intrapresi dall'esposto per comorbidità [54].

Tra le interazioni da tenere presenti nella scelta del regime di PPE va considerata quella con i contraccettivi orali, soprattutto nella componente progestinica, rinforzando ulteriormente la necessità di utilizzo di metodi di barriera. Questa interazione è di particolare importanza in caso di contraccezione post-coitale, per es. a seguito di violenza. Le evidenze disponibili mostrano, infatti, che efavirenz e ritonavir (e quindi tutti gli IP con booster) determinano una riduzione della concentrazione del levonorgestrel. Non sono state evidenziate interazioni con raltegravir, che è pertanto suggerito nei casi in cui si somministri la contraccezione di emergenza [55-58].

Circa lo sviluppo di resistenze per i soggetti che assumono PPE, non è stata finora dimostrata alcuna associazione significativa [59, 60], né in soggetti successivamente infettatisi, né in casi di fallimento, né infine nei casi non infrequenti, di persone risultate già infette da HIV a tempo zero e che hanno interrotto la PPE dopo alcuni giorni.
Un'ulteriore evenienza da tenere in considerazione è rappresentata dalla somministrazione di PPE a persone in fase di infezione acuta asintomatica per esposizioni precedenti; analogamente a quanto è stato osservato in seguito a trattamenti eseguiti durante la fase acuta, è ipotizzabile il riscontro di una bassa viremia associata ad un ritardo nella maturazione dell'avidità delle IgG specifiche anti-HIV e ad una ritardata siero conversione [9, 38, 39].

Secondo diversi modelli di valutazione economica disponibili, la costo-efficacia della PPE dipende dal contesto in cui viene impiegata, risultando costo-efficace solo nei casi a rischio più elevato di infezione per la modalità di esposizione ad elevata probabilità di trasmissione e/o perché la fonte è nota come infetta; un'offerta più ampia della PPE post-esposizione sessuale comporterebbe un investimento di fondi ingiustificato [11, 61-66].

L'accesso alla PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere associato ad una diminuzione degli stessi, verosimilmente correlata con i ripetuti interventi di counselling associati alla gestione della PPE e al follow-up clinico e sierologico [67-70]. Soprattutto nei casi di esposizione sessuale si consiglia pertanto di fornire all'esposto una scorta iniziale di farmaci (prima settimana); in occasione delle successiva visita potranno essere forniti i farmaci necessari a completare la PPE, nonché valutare l'aderenza e gestire eventuali effetti collaterali, anche al fine del completamento del trattamento e del follow-up previsto. Nel percorso di counselling va ribadita l'importanza di astenersi da pratiche sessuali non sicure e che la PPE non è la pillola del giorno dopo, non va considerata misura di prevenzione e non è infallibile. [71-75].
Particolare attenzione dovrà essere posta a riguardo in caso di ricorso "ripetuto" per il quale è stato proposto un percorso di counselling specifico e ove possibile una gestione affidata sempre allo stesso medico [76, 77].

Le evidenze disponibili, incluse quelle del Registro Italiano, mostrano che l'efficienza dell'offerta della PPE sia in ambito occupazionale che soprattutto in quello non occupazionale necessita di importanti interventi di miglioramento; in particolare nella maggior parte delle PPE per esposizione sessuale il paziente fonte non è disponibile e una proporzione significativa di soggetti che intraprendono la PPE non si ripresentano ai controlli previsti [4, 5, 38, 39, 73, 77, 78]. Da recenti osservazioni, infatti, sembra emergere un maggior rischio di sieroconversione fra gli esposti che intraprendono una PPE rispetto ad altri con analogo fattore di rischio, soprattutto nei primi 12 mesi dopo la fine del trattamento [78-80]. Questo sottolinea l'importanza di considerare la PPE come una parte di un percorso di prevenzione integrato, invitando l'esposto a ripresentarsi per verificare l'efficacia del trattamento e degli altri interventi proposti (vaccinazione anti epatite A e B, follow-up clinico e sierologico per altre ITS), nonché per rafforzare i messaggi preventivi.

Sulla base delle evidenze disponibili, nella maggior parte dei paesi dotati di risorse economiche sono state elaborate raccomandazioni per il ricorso alla PPE in larga parte basate sulla opinione di esperti (Tabella 3).

L'offerta della PPE nel nostro paese potrà vedere coinvolti in particolare i servizi di medicina preventiva per il personale, i centri di counselling ed esecuzione del test, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso, i SERT e i medici di medicina generale. La specificità e complessità dell'argomento rendono raccomandabile che la PPE sia gestita presso i centri di malattie infettive o comunque da medici con elevata esperienza di valutazione del rischio di infezione da HIV, assistenza ai pazienti e utilizzo degli ARV. Per tali motivi le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno stilare un protocollo di gestione e, in caso, di riferimento ad altra struttura al fine di assicurare entro il tempo raccomandato la valutazione del rischio, incluso il test alla fonte [73, 81], l'eventuale somministrazione della PPE e la successiva adeguata gestione clinica degli esposti da parte di esperti.

Indicazioni

- La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48 [AII].
- I soggetti esposti che hanno iniziato la PPE dovranno essere comunque valutati da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio [AIII].
- Nei casi in cui lo stato sierologico per HIV della fonte non sia noto e la fonte sia disponibile, va condotta un'indagine epidemiologica mirata e comunque effettuato l'esame sierologico, previo consenso; il risultato deve essere disponibile rapidamente, ricorrendo a test rapidi [AIII].
- Nel caso in cui 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 [AIII].
- Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto [AIII].
- Sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari (HIV RNA e HIV DNA) ai fini dell'accertamento dell'infezione [AII].
- L'esecuzione ad hoc dei test per la determinazione della resistenza agli ARV non è raccomandata [AIII].
- Durante l'iniziale *counselling* dell'esposto vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione inclusa la valutazione della contagiosità della fonte (ARV, 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 (Tabelle 1 e 2) [AIII].
- 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].

Raccomandazioni per l'offerta

A) ESPOSIZIONI OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	**Paziente fonte**
Puntura con ago usato in vena o arteria Lesione profonda con ago o tagliente solido visibilmente contaminato da sangue	HIV+* **oppure** HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (per esempio epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro) **oppure** che rifiuta di sottoporsi alla sierologia per HIV
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor Esposizione a materiale ad elevata concentrazione virale (per esempio colture, sospensioni concentrate di virus) con qualsiasi modalità	HIV+*
*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi. **In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.**	

B) ESPOSIZIONI NON OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	**Paziente fonte**
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo (fellatio) con eiaculazione interna	HIV+* **oppure** HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (per esempio epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro) **oppure** Sierologia per HIV non nota in soggetto con comportamenti ad alto rischio **oppure** in caso di violenza sessuale
Rapporto anale o vaginale insertivo senza protezione o con protezione inefficace	HIV+*
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo (fellatio) senza eiaculazione interna senza protezione	HIV+* **oppure** in caso di violenza sessuale
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di droga	A prescindere dallo stato sierologico della fonte
* Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi; aumentato se si verificano traumi (es. traumatismi in seguito a violenza), se c'è presenza di sangue o IST in atto soprattutto se con malattia ulcerativa. **In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.**	

Esami di base e controlli

- Durante il contatto iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, nonché sintomi riferibili all'infezione da HIV, ed effettuato un counselling pre-test mirato ai comportamenti a rischio riportati dall'esposto [AIII].
- L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV; 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].

- 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 dallo stato clinico, immunologico e virologico del paziente [AIII].
- L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β-HCG [AIII].
- L'esposto deve essere sottoposto a valutazione clinica da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza [AIII].
- Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile [BIII].
- Un controllo clinico deve essere effettuato al termine della PPE, completata o meno, e al termine del follow-up sierologico [AIII].
- I controlli sierologici per HIV devono essere effettuati a 3 mesi dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 6 mesi dal termine della PPE se viene utilizzato un test anticorpale [AI].
- L'esposto deve essere attivamente richiamato per completare il follow-up [AII].
- L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto [AII].
- Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto [AII].
- 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 [AIII].
- La PPE va proseguita per 28 giorni [AIII].
- In caso di fonte HIV positiva la scelta dei farmaci deve essere guidata dal profilo di resistenza risultante dal genotipo, se disponibile, o dall'anamnesi farmacologica [AII].
- Nella scelta dei farmaci vanno tenute in considerazione l'anamnesi patologica dell'esposto ed eventuali interazioni con altri farmaci [AIII].
- In caso di contraccezione post-coitale, sono da evitare regimi contenenti efavirenz o inibitori della proteasi con booster di ritonavir [AII].
- Qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni, inclusi eventuali nuovi farmaci che si rendano disponibili in futuro [AIII].
- La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, per la potenziale grave tossicità. L'uso della stavudina e dell'abacavir è da riservare solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide, per la possibilità di reazioni gravi [AII].
- La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; nelle donne in gravidanza o progetto di prole o per le quail l'esposizione comporti la possibilità di concepimento è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità), stavudina e didanosina (acidosi lattica), indinavir (iperbilirubinemia in prossimità del parto) [AII].

REGIMI	
Regime consigliato	2 N(t)RTI + IP/r
Regime alternativo *	2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi)
* soprattutto nei casi di uso di contraccezione post-coitale	

Note finali

I centri clinici sono invitati a segnalare i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso l'UO Centro di Riferimento AIDS dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma.
Per facilitare la compilazione delle schede di Profilassi post esposizione sono state create delle schede direttamente compilabili sul PDF. Le schede, le istruzioni per la compilazione e per l'uso del formato PDF, eventuali aggiornamenti e notizie sul Registro Italiano di Profilassi Post- Esposizione sono disponibili all'indirizzo http://www.inmi.it/progetto_IRAPEP.html
Una volta completata la scheda, il file pdf può essere salvato (si consiglia di modificare il nome del file aggiungendo alla fine il nome del vostro centro) ed inviato via mail all'indirizzo irapep@inmi.it oppure la scheda può essere stampata e quindi può essere spedita via fax al numero 06-5582825.
È in corso l'upgrade del database che permetterà agli utenti di collegarsi via web e inserire direttamente i dati dei trattamenti nell'archivio, di visionarli, modificarli ed integrarli ad esempio con i risultati del follow-up, e di scaricare in Excel i dati relativi ai trattamenti eseguiti presso il proprio Centro. Si ringraziano tutti coloro che contribuiscono al Registro.

Tabella 1 - Rischio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale con fonte infetta da HIV (fonte: Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV (SIROH) 1986-2011)

TIPO DI ESPOSIZIONE	**SC/esp**	**Tasso %**	**I.C. 95%**
Percutanea (punture, tagli) Pre-HAART (1986-1996) *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue, non PPE	3*/2066	0.14	0.03-0.42
Post-HAART (1997-2011) **1 puntura con ago cavo pieno di sangue, non PPE [ref. 82]	1**/1162	0.09	0.002-0.48
Contaminazione mucosa Pre-HAART (1986-1996) † sangue su congiuntiva, un fallimento della PPE con ZDV	2†/486	0.41	0.05-1.48
Post-HAART (1997-2011)	0/835	0	-0.44
Contaminazione di cute lesa *Pre e post-HAART*	0/792	0	-0.40
Fattori che aumentano il rischio di SC [ref. 2]	**Odds ratio**	**I.C. 95%**	**P****
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale* * indicativa di alta viremia	5.60	1.99-16.06	0.001

Tabella 2 - Rischio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale con fonte infetta da HIV(*)

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	[83]
Rapporto anale recettivo con fonte infetta [(1)]	1.4% (3 su 200)	[14-15]
Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta	0.1% (1 su 1000) - 0.2% (2 su 1000)	[14]
Rapporto anale insertivo con fonte infetta [(2)]	0.065% (1 su 1500)	[15]
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta [(2)]	0.05% (1 su 2000)	[14]
Rapporto orale (fellatio) recettivo con fonte infetta (1)	0-0.04% (1 su 2500)	[16]
Rapporto orale (fellatio) insertivo con fonte infetta	**0**	**[16]**
FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI INFEZIONE [ref. 14]	**ODDS RATIO**	**I.C. 95%**
Nessuna IST	1	
Non malattia genitale ulcerativa	1.11	0.3-4.14
Malattia genitale ulcerativa	5.29	1.43-19.58
Rapporto non con *sex worker*	1	
Rapporto con *sex worker* (paesi ad alta endemia e basso reddito)	11.08	3.47-35.35
Esposizione a fonte HIV asintomatica	1	
Esposizione a fonte HIV nei primi 5 mesi dalla sieroconversione	9.17	4.47-18.81
Esposizione a fonte HIV nei 6-15 mesi precedenti il decesso	7.27	4.45-11.88

*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi e non presenta IST.
[(1)] Il rischio è ridotto in assenza di eiaculazione
[(2)] Il rischio sembra essere minore nei soggetti circoncisi.

Tabella 3 - Documenti di linee-guida e raccomandazioni per la PPE occupazionale e/o non occupazionale

RACCOMANDAZIONI	CONSULTABILI SU:
Europa, 2004	http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=470 http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=471
Stati Uniti (CDC), 2005	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm
WHO, 2007	http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374_eng.pdf
Regno Unito, **DHHS 2008 occupazionali** **BHIVA 2011 sessuali**	http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_088185 http://www.bhiva.org/PEPSE.aspx
European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines, Version 6.0. Ottobre 2011	www.europeanaidsclinicalsociety.org
Italia, 2002 e 2008, 2010, 2011	http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf http://www.inmi.it/progetto_IRAPEP.html

VACCINAZIONI

Introduzione

Le raccomandazioni relative alle vaccinazioni nei soggetti 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 nei soggetti considerati, sia la risposta vaccinale che potrebbe essere alterata e dunque rivelarsi meno protettiva rispetto a quanto accade nell'ospite normoergico.

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. E' ben noto come l'attivazione dei linfociti T CD4+ li renda più suscettibili all'infezione da parte di HIV e favorisca la replicazione virale, anche a seguito di uno stimolo vaccinale [1]. In realtà, proprio per il carattere transitorio dell'immuno-stimolazione da vaccino e per l'efficacia attuale dei regimi antiretrovirali, questo pericolo sembra molto contenuto. A questo proposito sono disponibili i dati relativi alla vaccinazione anti-influenzale. Sebbene sia stato dimostrato come questo tipo di vaccinazione possa condizionare un relativo incremento di HIV-RNA plasmatico 1-3 settimane dopo la stessa [2-4], in un caso almeno è stata documentata l'insorgenza di nuove mutazioni [5]. Inoltre, l'incremento della viremia potrebbe condizionare un aumentato rischio di trasmissione, sia per via sessuale, sia di tipo materno-fetale. E' evidente come questi pericoli siano molto limitati da una concomitante, efficace ed 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+. Sebbene sia comunque preferibile non impiegare questi vaccini nei pazienti con HIV/AIDS, una conta di 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 immunoricostituzione 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 dovrebbe in genere 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: 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. 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 a coloro che hanno ricevuto prodotti possibilmente contenenti anticorpi che ne potrebbero limitare l'efficacia.

Vaccinazioni nell'adulto

PNEUMOCOCCO - L'infezione da *Streptococcus pneumoniae* è una causa nota di polmonite e malattia invasiva nei soggetti con HIV/AIDS anche in era HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy, terapia antiretrovirale altamente efficace) [7]. I fattori di rischio per la acquisizione e lo sviluppo di questa patologia sono quelli classici, quali ad esempio l'alcoolismo, associati alla immunodepressione da HIV con bassa conta di CD4+, pregresse infezioni opportuniste o polmoniti [8]. Le persone con HIV/AIDS hanno un rischio di mortalità più elevato rispetto ad una popolazione di controllo HIV-negativa [9] ed anche l'antibiotico-resistenza dei ceppi implicati in infezioni pediatriche da questo germe sembra essere maggiormente elevata [10]. Queste ed altre considerazioni rendono pertanto la vaccinazione contro questo agente raccomandata in coloro con una conta linfocitaria superiore ai 200 CD4+ cellule/µL [11]. Il livello di linfociti CD4+ è infatti critico non solo per la risposta al vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV-23), ma anche nel determinarne un effetto protettivo sull'incidenza di malattia invasiva in soggetti HIV-positivi [12]. Anche pazienti con una viremia non controllata e con HIV-RNA plasmatico particolarmente elevato non si avvantaggerebbero dalla vaccinazione, indipendentemente dalla condizione immunitaria [13]. Non sembra esista un vantaggio apprezzabile nell'uso del vaccino epta-valente coniugato (PCV7) rispetto a PPV-23 nell'indurre la produzione di anticorpi specifici nei soggetti HIV-positivi dopo una prima dose di PPV-23 somministrata alcuni anni prima [14]. Ciò sottolinea peraltro la necessità di disporre di vaccini più immunogenici per questa particolare popolazione di pazienti. Al di là della risposta anticorpale, gli studi sull'efficacia clinica della vaccinazione anti-pneumococcica non hanno fornito risultati omogenei. In uno studio randomizzato e controllato, condotto in Africa in soggetti HIV-positivi non trattati con antivirali e vaccinati con PPV-23, non si è osservata alcuna riduzione del rischio di contrarre una infezione pneumococcica, mentre si è osservato e confermato a lungo termine sia un incremento di altre infezioni polmonari, sia una riduzione della mortalità [15]. In un'ampia raccolta retrospettiva di dati statunitense (40.000 persone circa analizzate tra 1992 e 1998) è emerso come la vaccinazione antipneumococcica fosse associata ad una riduzione del rischio di sviluppare una malattia da pneumococco in coloro con > 500 CD4+ cellule/µL [8]. Nei pazienti trattati con HAART un beneficio è stato di converso dimostrato in almeno due studi controllati, uno condotto a Taiwan [16] ed uno in Spagna [17]. In questa seconda indagine, caratterizzata da una maggiore omogenità tra i due gruppi di soggetti confrontati, si è documentato un vantaggio significativo nei vaccinati sia per quanto concerne la polmonite, sia a carico della infezione invasiva da *S.pneumoniae*. Le reazioni avverse alla vaccinazione antipneumococcica nei soggetti HIV-positivi si limitano allo sviluppo di reazioni locali nel sito di iniezione. Nel febbraio 2010 è stato approvato l'uso di un vaccino coniugato tredici-valente (PCV13) che contiene oltre ai sette sierotipi di pneumococco già nel PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) altri sei addizionali (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Non esistono al momento dati sulla possibile protezione addizionale fornita da questo vaccino che, tuttavia, ha sostanzialmente sostituito PCV7 nell'uso clinico e che dunque è divenuto lo standard di riferimento

La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in tutti i soggetti HIV-positivi con >200 CD4+ cellule/µL se in trattamento e con > 500 CD4+ cellule/µL se naive [AI]. *Al di sotto del livello di 200 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 può essere considerata trascorsi 5-10 anni nei soggetti il cui livello anticorpale tenda a diminuire nel tempo [18]* [BII]. *Quest'ultima indicazione si riferisce al solo vaccino polisaccaridico (PPV 23) non essendo noto, al momento, se PCV 13 necessita di richiami.*

EPATITE B - HIV e il virus dell'epatite B (HBV) condividono le modalità di trasmissione, rendendo i soggetti HIV-positivi particolarmente a rischio di infezione da HBV che, qualora si realizzi, tende e cronicizzare con una frequenza significativamente superiore [19]. La coinfezione con HIV condiziona viremie HBV più elevate con un maggior rischio di trasmissione; inoltre la

progressione clinica e la mortalità sono significativamente più elevate in questi soggetti rispetto ai mono-infetti HBV [20]. Tutti i soggetti HIV-positivi con una sierologia negativa per HBV dovrebbero essere vaccinati secondo la schedula somministrativa standard (tre dosi da 10-20 mcg ai tempi 0, 1 e 6 mesi oppure, secondo uno schema accelerato, ai tempi 0, 1, 2 mesi con una dose addizionale a 12 mesi). La risposta vaccinale nei soggetti HIV-positivi sembra essere ridotta rispetto ai controlli e dipende da fattori quali l'età, il livello di CD4+, il nadir CD4+, carica di HIV-RNA nel plasma [21-23]. Se si considera come protettivo un livello di anticorpi anti-HBs >10 IU/L, esso viene raggiunto nel 56–88% in pazienti con conta di CD4+ > 500 cellule/μL, ma solo nel 25% o meno dei soggetti con CD4+ < 350-200 cellule/μL. I pazienti in trattamento HAART rispondono solitamente meglio alla vaccinazione anti-HVB [24]; è inoltre possibile migliorare la probabilità di una risposta protettiva rivaccinando i "non-responders" una volta che la loro conta CD4+ sia > 500 cellule/μL, impiegando schedule vaccinali modificate con più dosi o con quantità di vaccino aumentate [25-27]. In uno studio italiano di recente pubblicazione è stato infatti dimostrato come la somministrazione di 1 o 2 dosi "booster" da 40 mcg fosse in grado di condizionare una sieroconversione nel 76% dei pazienti [28]. Nonostante sia ottimale raggiungere e mantenere un livello anticorpale protettivo anche attraverso una rivaccinazione ogni 5 anni qualora persista il rischio di esposizione ad HBV, si è osservato come nei vaccinati l'infezione acuta da HBV sia meno frequente ed assuma in ogni caso caratteri più benigni e tenda meno a cronicizzare [29]. L'impiego del vaccino combinato anti-HBV e anti-epatite A (HAV) potrebbe offrire le opportunità di proteggere da entrambi i virus, di essere economicamente più vantaggioso e di condizionare una risposta immunitaria migliore [30]. La vaccinazione anti-HBV va considerata anche in pazienti con positività isolata per anticorpi anti-HBc: in alcuni casi ciò è dovuto ad una falsa positività e dunque esprime la necessità di procedere ad una vaccinazione anti-HBV, dopo l'eventuale esclusione di una infezione occulta come determinabile tramite ricerca di HBV-DNA [6]. Il vaccino contro HBV è generalmente ben tollerato nei pazienti con HIV/AIDS [24], limitando solitamente i suoi effetti avversi ai consueti sintomi nel sito di iniezione, artralgie e sintomi simil-influenzali.

La vaccinazione anti-HBV è raccomandata in tutti i soggetti HIV-positivi suscettibili all'infezione da questo agente virale [AI]*, impiegando la schedula somministrativa standard. In caso di risposta anticorpale insoddisfacente è possibile rivaccinare impiegando dosaggi vaccinali aumentate* [BII]. *E' da considerare l'uso del vaccino combinato anti-HBV e anti-HAV per ragioni di praticità, costo e migliorata risposta immunitaria* [CIII].

EPATITE A - Il virus dell'epatite A (HAV) è prevalentemente trasmesso per via oro-fecale in un contesto di contaminazione di alimenti o dell'acqua potabile. Tuttavia sono state descritte epidemie da questo agente in pazienti HIV-positivi omosessuali maschi, in chi fa uso di droghe per via endovenosa, in chi viaggia in aree endemiche e in altri gruppi di pazienti ancora [31]. La vaccinazione viene effettuata tramite la somministrazione di due dosi di un prodotto contenente HAV inattivato con formaldeide. Mentre nella popolazione generale l'immunità conferita dalla seconda dose arriva alla quasi totalità dei soggetti e dura sostanzialmente per tutta la vita, nei pazienti HIV-positivi essa dipende dal livello immunitario. In pazienti con conta linfocitaria di CD4+ < 200 cellule/μL solo una minoranza dei pazienti sviluppa una adeguata risposta anticorpale, mentre la risposta è pressochè simile a quella di una popolazione di controllo quando questo parametro salga al di sopra delle 300-500 cellule/μL [32]. La ridotta risposta vaccinale può essere ovviata tramite la somministrazione di una terza dose [33], attendendo una immuno-ricostituzione dopo l'inizio della terapia HAART o rivaccinando coloro che non hanno risposto [34]. Come già ricordato nel paragrafo su HBV, esiste la possibilità di somministrare un vaccino combinato anti-HAV e anti-HBV, con un'aumentata efficacia e costi ridotti. Il vaccino per HAV è solitamente ben tollerato e non presenta particolari problemi di sicurezza.

La vaccinazione contro HAV è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi con fattori di rischio per questa infezione [BIII]. *Una ridotta risposta vaccinale può essere compensata tramite la somministrazione di una dose ulteriore di vaccino* [BI].

INFLUENZA - Durata e severità clinica delle sindromi influenzali sono aumentate nei soggetti con HIV/AIDS [35] con un conseguente incremento della mortalità [36]. Come per altri vaccini, la risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale può essere diminuita, in particolare in soggetti con bassi titoli anticorpali specifici pre-vaccinali o con un limitato numero di linfociti CD4+ [37]. Di converso, soggetti in trattamento HAART e con conta CD4+ > 300 cellule/µL mostrano di possedere una risposta umorale e cellulare simile a quella di controlli HIV-negativi [38]. Clinicamente si è stimato che nei soggetti con HIV/AIDS in trattamento antivirale e con CD4+ > 200 cellule/µL l'effetto protettivo della vaccinazione antinfluenzale sia comparabile a quello della popolazione generale [39]. La somministrazione del vaccino è sicura, può transitoriamente provocare un aumento della replicazione di HIV, ma non determina alcuna modificazione significativa né della viremia e neppure del livello di linfociti CD4+ [40]. Per quanto concerne l'influenza H1N1, la somministrazione di 2 dosi di un vaccino senza adiuvante, a virus intero inattivato, ha consentito una buona risposta immunitaria in una piccola coorte di soggetti HIV-positivi [41], mentre l'uso del vaccino con adiuvante si è dimostrato di una efficacia pari a quella di una popolazione di controllo in pazienti trattati con HAART [42]. Le reazioni al sito di somministrazione sono comuni, mentre sono più rare quelle sistemiche come febbre, artralgie, malessere e sindromi allergiche verosimilmente causate da una ipersensibilità alle proteine dell'uovo residualmente presenti nel vaccino [40]. Il vaccino antinfluenzale per spray nasale non è impiegabile nei pazienti HIV-positivi poiché è basato sulla somministrazione di un virus vivo attenuato. Nonostante alcune rare segnalazioni della sua insorgenza nel periodo post-vaccinale, non è mai stata provata una correlazione tra sindrome di Guillain-Barrè e vaccinazione antinfluenzale.

Nei pazienti HIV-positivi con conta linfocitaria di CD4+ > 200 cellule/µL la vaccinazione antinfluenzale è in grado di indurre una risposta immune simile a quella di una popolazione di controllo e di ridurre in modo significativo gli eventi clinici associati a questa infezione [AI]. *La vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata in tutti i pazienti HIV-positivi* [AIII].

PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) – Il Papillomavirus umano (HPV) si replica nelle cellule dell'epitelio delle mucose e della cute. Ne esistono oltre 120 tipi che infettano vari tipi di tessuto: più di 40 tipi che si trasmettono per via sessuale o per contatto mucosale interessano l'epitelio anogenitale (cervice uterina, vagina, vulva, uretra, ano, pene) e l'epitelio orofaringeo. Alcuni fra questi sono definiti HPV ad alto rischio e sono correlati con vari tumori, soprattutto della cervice, ma anche del pene, dell'ano, della vulva e altri ancora tra cui i tumori dell'orofaringe. Tra i tipi ad alto rischio, l'HPV 16 e 18 sono quelli più frequentemente implicati nelle lesioni carcinomatose in entrambi i sessi, mentre i tipi a basso rischio HPV 6 e 11 possono comunque provocare condilomi ano-genitali, patologia molto frequente sia nella popolazione femminile sia maschile.

L'incidenza di neoplasie HPV-correlate della cervice uterina e dell'ano è maggiore nei pazienti HIV-positivi [43] rispetto a coloro che sono HIV-negativi e non sembra declinare con l'impiego della HAART [44]. Dati francesi sull'incidenza del carcinoma anale su 86322 soggetti HIV-positivi osservati tra il 1992 e il 2004 [45] hanno evidenziato che su 132 casi di cancro anale, 124 (94%) si verificano nei maschi, il 75% dei quali erano omosessuali. Palefsky [46] ha poi evidenziato in maschi omosessuali e bisessuali, con infezioni anali, una frequenza (93% vs 61%) e una molteplicità di tipi di HPV (73% vs 23%) significativamente maggiore in soggetti HIV-positivi rispetto ai negativi.

La recente disponibilità sia di un vaccino quadrivalente contro i sierotipi oncogenici 16 e 18 e i sierotipi 6 e 11, sia di uno bivalente contro i sierotipi 16 e 18 ha portato alla conduzione di campagne vaccinali prevalentemente rivolte a giovani donne [47]. Il vaccino quadrivalente è stato già testato anche in popolazione maschile HIV-negativa (inclusi MSMs) con la dimostrazione di una immunogenicità pari a quella raggiunta nelle donne [48] e in una coorte di soggetti HIV-

positivi. In questo studio i pazienti ricevevano tre dosi da 0.5 mL ai tempi 0, 8 e 24 settimane. Più del 95% dei pazienti hanno sieroconvertito per sierotipi contenuti nel vaccino, senza che si registrassero effetti avversi o un impatto sfavorevole sul carica virale e conta CD4+ [49]. Il vaccino quadrivalente è stato anche testato contro placebo in una sperimentazione condotta in ragazzi HIV-positivi di entrambi i sessi in età pre-adolescenziale e con buona quota di CD4+ [50]. I risultati di efficacia immunologica e sicurezza vaccinale sono stati sostanzialmente sovrapponibili a quelli dello studio nei maschi adulti già citato.

Studi sul vaccino quadrivalente, su giovani maschi di età compresa tra 16-26 anni (vaccino quadrivalente n=1397 placebo n=1408) dimostrano all'analisi per protocollo un'efficacia nei confronti delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali e cancro perianale, perineale e del pene) da HPV 6/11/16/18 del 90,4% (IC95% 69,2-98,1) [51]. Inoltre, in un sottogruppo di 598 uomini auto-dichiaratisi MSM è stata valutata l'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale (AIN gradi 1/2/3), il cancro anale e l'infezione persistente intra-anale, (vaccino quadrivalente n= 299; placebo n= 299). L'efficacia preventiva contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9% (95% IC: 8,8 – 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'86,8% (95% IC: 0,0 – 99,7; 1/194 casi vs 8/208) [52, 53]. Nella popolazione MSM ad alto rischio di AIN, il vaccino quadrivalente ha dimostrato di essere efficace nel prevenire lesioni anali pre-cancerose di alto grado (AIN2/3), tanto nella popolazione per protocol (naive ai ceppi vaccinali), come nella popolazione intention-to-treat (popolazione infetta da almeno un ceppo vaccinale), con un'efficacia di 54,2% e del 68% contro condilomi, dimostrando il beneficio anche su una popolazione adulta già infetta.

L'ACIP (CDC) ha recentemente raccomandato in USA la vaccinazione universale nei maschi da 9 a 21 anni e permissiva da 22 a 26 anni [54] al fine di ridurre la capacità di trasmissione fra maschio e femmina e di contrastare soprattutto il manifestarsi di altre numerose e spesso gravi patologie, tumorali e non, correlate all'HPV, finora sottovalutate che colpiscono tutta la popolazione, per i quali peraltro non esiste prevenzione secondaria.

Da notare, nonostante le premesse, che non sono al momento disponibili dati clinici sulla prevenzione dell'infezione né sullo sviluppo di neoplasie HVP-correlate nei soggetti HIV-positivi che sono stati sottoposti a vaccinazione, così come non si hanno indicazioni sulla necessità eventuale di rivaccinare questi pazienti e a che tempi.

La vaccinazione anti-HPV nei pazienti HIV-positivi ha un eccellente profilo di sicurezza [AI] *ed è in grado di indurre una risposta anticorpale simile a quella ottenuta nei pazienti HIV-negativi* [AI]. *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 risulta attrativa e da valutarsi visto il profilo, gli studi e le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate* [BIII].

ALTRE VACCINAZIONI – I pazienti HIV-positivi presentano un rischio aumentato per tutta una serie di infezioni prevenibili tramite vaccinazioni. In modo particolare sembrano essere particolarmente a rischio per l'acquisizione di patogeni prevenibili con vaccinazioni specifiche i **viaggiatori internazionali HIV-positivi**.

Si è già detto della vaccinazione per epatite A e B nelle sezioni precedenti. La **vaccinazione anti-meningococcica** con vaccino tretravalente (A/C/W135/Y) è raccomandata per i pazienti che si recano nell'Africa sub-sahariana durante la stagione secca (dicembre-giugno), in coloro che partecipano ai pellegrinaggi rituali alla Mecca (i cosidetti Hajj e Humrah) e in tutti coloro che soggiornano per periodi prolungati in aree di endemia [BIII]. Una recente raccomandazione dei CDC [55] consiglia che gli adulti HIV-positivi ricevano due dosi di vaccino coniugato

quadrivalente somministrate a distanza di due mesi e nessun richiamo se questa vaccinazione avviene dopo i 16 anni di età. Il **vaccino contro la febbre gialla** nei pazienti HIV-positivi è ben tollerato ed efficace [56,57]. Tuttavia, si tratta di un vaccino basato sulla somministrazione di un virus vivo attenuato che in pazienti con avanzato stato di immunosoppressione o di età > 60-70 anni può portare allo sviluppo di una grave infezione multiorgano, con una mortalità del 50% [58]. Ne consegue che mentre i pazienti più anziani o con CD4+ < 200 cellule/µL non dovrebbero esporsi al rischio delle aree endemiche perché non vaccinabili in modo sicuro, per coloro con buona quota linfocitaria è possibile proporre la vaccinazione contro questo virus [BIII] [59]. La **vaccinazione antitubercolare** con BCG ha nell'adulto ancora più "caveats" di quanti non ne abbia nel bambino HIV-positivo (vedi paragrafo relativo), sia per ragioni di sicurezza [60], sia per una sostanziale mancanza di dati sull'efficacia [6]. La vaccinazione con BCG non è pertanto raccomandata nell'adulto HIV-positivo [AII]. La protezione offerta dalla **vaccinazione antitifica** è importante quando si viaggi o si soggiorni in numerose aree del globo. Esistono diversi tipi di vaccino di cui due principali: uno basato sull'assunzione orale di un ceppo vivo attenuato di *Salmonella typhi* (Ty21a) ed uno iniettabile che contiene il polisaccaride capsulare purificato (ViCPS). Questo secondo è da preferire nei soggetti HIV-positivi [BIII]. Ancora una volta, la risposta immune in soggetti HIV-positivi con CD4 < 200 cellule/µL è poco soddisfacente [61], offrendo dunque una minor protezione e richiedendo rivaccinazioni più ravvicinate rispetto alla popolazione normoergica [CIII] [6].
Inoltre, a prescindere dal rischio legato ai viaggi , è noto che i soggetti HIV+ presentano un rischio aumentato di contrarre un'infezione meningococcica e di sviluppare quadri clinici più impegnativi se contraggono il morbillo [62] o la varicella. [62, 63].

Per ciò che concerne le indicazioni sulla vaccinazione antimeningococco C si rimanda allo specifico paragrafo del successivo capitolo "Vaccinazioni nel bambino".

La vaccinazione antimorbillo (vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia -PRIORIX, MMRVAXPRO: due dosi a distanza di almeno 1 mese), costituita da virus vivi attenuati, è raccomandata e somministrabile ai soggetti adulti HIV-positivi, suscettibili a questa malattia, se presentano valori di CD4+ > 200 cellule/µL [BIII] [62, 64].

La vaccinazione antivaricella (VARILRIX, VARIVAX: due dosi ad almeno 6-8 settimane di distanza), costituita da virus vivi attenuati, è raccomandata e somministrabile ai soggetti adulti HIV-positivi, suscettibili a questa malattia, se presentano valori di CD4+ > 200 cellule/µL, preferibilmente > 400 cellule/µL secondo le indicazioni della British HIV Association [BIII] [62, 65].

Non è indicato l'uso del vaccino quadrivalente combinato (morbillo, parotite, rosolia, varicella - MPRV) per mancanza di dati sulla sicurezza [CDC 2012].

Vaccinazioni nel bambino

In Italia esistono alcune vaccinazioni obbligatorie per legge e ciò ha contribuito a raggiungere coperture vaccinali molto elevate ed un ottimo controllo di alcune infezioni così prevenibili quali difterite, tetano, poliomielite ed epatite B. Il calendario vaccinale, cioè la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni, costituisce un'utile guida per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali, i pediatri e i medici di medicina generale e anche per i genitori, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative le strategie vaccinali. Nonostante questo, rimangono frequenti tra gli operatori sanitari alcuni dubbi circa l'opportunità di somministrare una vaccinazione in determinate condizioni cliniche, quali l'infezione da HIV. Esse talvolta diventano false controindicazioni all'effettuazione delle vaccinazioni finendo con il diventare un ostacolo ingiustificato per la prevenzione delle malattie infettive. La malattia da HIV pediatrica è oggi, grazie ai successi della terapia antiretrovirale, una malattia cronica trattabile anche se, nonostante una apparente immunoricostituzione, possono ancora verificarsi eventi patologici e/o mortali dovuti a malattie prevenibili con vaccinazioni. Inoltre, nonostante la disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace e la possibilità di raggiungere una soppressione virologica ed un recupero immunologico adeguato, i bambini con infezione da HIV sono a più alto rischio di infezioni "vaccino-prevenibili" rispetto a bambini HIV-negativi [1-3]. Bisogna però tener presente che nonostante una efficace HAART, nei bambini HIV+ è più difficile raggiungere con la vaccinazione una protezione adeguata e prolungata verso infezioni gravi [4]. Esiste comunque una aumentata evidenza clinica e laboratoristica di beneficio delle vaccinazioni in bambini HIV+ con immunoricostituzione da HAART, anche se la immunogenicità e la durata della risposta immunologica non è sempre ben definita [5].

Calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente ai bambini in Italia (Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2012-2014)

VACCINO	NASCITA	3° MESE	5° MESE	6° MESE	11° MESE	13° MESE	15° MESE	5-6 ANNI	11-18 ANNI
Difterite-Tetano-Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa[1]	dTpa
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	HBV[2]	HBV	HBV		HBV				
***Haemophilus influenzae* b**		Hib	Hib		Hib				
Morbillo-Parotite-Rosolia						MPR		MPR	MPR[3]
Pneumococco		PCV	PCV		PCV				
Meningococco C						Men C[4]			Men C[4]
Infezione papillomavirus umano									HPV[5] (3 dosi)
Influenza									
Varicella									Var[6] (2 dosi)

Legenda:
DTPa: vaccino antidifterico-tetanico-pertossico acellulare
dTpa: vaccino antidifterico-tetanico-pertossico acellulare per adolescenti e adulti
dT: vaccino antidifterico-tetanico per adolescenti e adulti
IPV: vaccino antipolio inattivato
HBV: vaccino antiepatite B
Hib: vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* b
MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino antipneumococcico coniugato
Men C: vaccino antimeningococco C coniugato
HPV: vaccino antipapilloma virus
Var: vaccino antivaricella

Note:
1) Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidifterico-tetanico-pertossico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).
2) Per i bambini nati da madri HBsAg-positive: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
3) In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
4) Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
5) Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi.
6) Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

DIFTERITE-TETANO-PERTOSSE (DTP); POLIOMIELITE; EMOFILO tipo b; EPATITE B

Non sono riportate controindicazioni all'effettuazione di queste vaccinazioni in bambini con infezione da HIV [4]. E' stato segnalato come bambini con infezione da HIV possano avere una risposta anticorpale inferiore a questi vaccini rispetto agli individui non infettati [6,7]. Inoltre, i bambini HIV-positivi rispondono meno a dosi vaccinali aggiuntive, soprattutto in presenza di malattia piu avanzata (espressa da valori di linfociti T CD4+ < 200 cellule/µL) [6]. Diversi studi hanno valutato la risposta di bambini ed adolescenti HIV+ al vaccino antitetanico: quelli fortemente immunosoppressi all'inizio di una terapia HAART avevano una ridotta capacità a montare una risposta protettiva agli antigeni tossoidi, specialmente durante i primi anni della terapia antiretrovirale [8,9]. Ne consegue che potrebbe essere necessario un monitoraggio del titolo anticorpale anti-tetanico ed anti-difterico per valutare la necessità di una dose vaccinale aggiuntiva. Il vaccino antipolio inattivato (IPV) è routinariamente utilizzato in soggetti non immuni e con condizioni di immunocompromissione, ma i dati relativi alla immunoresponsività nei bambini HIV+ sono molto limitati. Esiste una indicazione al passaggio nell'uso dal vaccino orale (OPV) all'IPV [10]: bambini che hanno ricevuto una dose iniziale di OPV dovrebbero completare il ciclo con IPV. E' raccomandato un minimo di 6 mesi tra la terza e quarta dose, l'ultima da somministrare dopo il quarto anno d'età per ottenere una migliore risposta. Si ricorda tuttavia che dal 18 giugno 2002 il calendario vaccinale italiano prevede l'impiego esclusivo di vaccino IPV [4]. In era pre-HAART i bambini HIV+ rispondevano in maniera non adeguata alla vaccinazione contro HBV [11]. In era HAART è stato visto che i bambini con una completa soppressione virologica al momento della ri-vaccinazione acquisivano una risposta protettiva dopo la stessa [12], anche se tale risposta era acquisita meno frequentemente in bambini al di sotto dei 2 anni di età [13]. In quest'ambito è raccomandata una misurazione periodica della risposta come determinabile dal titolo anti-HBs [14].

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 infezione da HIV [BII]. *Per la vaccinazione anti-polio è obbligatorio l'uso del vaccino inattivato* [AI].

MORBILLO; MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA (MPR) - I bambini con infezione da HIV hanno un'aumentata mortalità dovuta a morbillo [6]. Il vaccino antimorbillo è sicuro in bambini HIV-positivi senza immunodepressione severa [15,16]. Bambini HIV-positivi possono avere una risposta immunologica subottimale al vaccino anti-morbillo rispetto ad una popolazione di controllo [6,17]. Sulla base delle evidenze della letteratura, il vaccino MPR è dunque raccomandato in bambini con infezione da HIV con conta percentuale dei linfociti T CD4+ ≥ 15%, così come negli adulti che viaggino in aree di endemia [18-20]. Pazienti con infezione da HIV e conta dei linfociti T CD4+ < 15% non devono ricevere il vaccino anti-morbillo poiché, trattandosi di vaccino a virus vivo attenuato, sono ad elevato rischio di severe complicanze conseguenti alla vaccinazione ed in ragione di una insoddisfacente risposta immune post-vaccinale. La somministrazione delle dosi successive segue il calendario nazionale.

La vaccinazione contro il morbillo è raccomandata in tutti i bambini HIV-positivi che abbiano raggiunto una conta linfocitaria CD4+ >200 cellule/μL o una quota >15%, utilizzando la schedula vaccinale per la popolazione generale [BII]. *Soggetti sani che convivano con pazienti HIV-positivi dovrebbero essere vaccinati per il morbillo se non immuni* [BIII].

INFLUENZA - Come riportato anche nella sezione che riguarda i pazienti adulti, anche nei bambini l'influenza può determinare complicanze severe in individui ad alto rischio con aumento significativo della morbidità, ospedalizzazione e mortalità. In pazienti con AIDS è stato riportato un incremento di mortalità per polmonite in corrispondenza dell'epidemia influenzale [21,22]. Soggetti HIV-positivi, soprattutto se con basse conte di linfociti T CD4+, possono avere una risposta immune subottimale al vaccino che va dal 45% al 68% [23,24]. Uno studio che ha paragonato la risposta vaccinale in bambini HIV-negativi ed HIV-positivi ha mostrato una scarsa risposta anticorpale in questi ultimi, nonostante una efficace terapia antiretrovirale [25]. Dati recenti sembrerebbero mostrare nei bambini HIV+ una buona immunogenicità, sicurezza e tollerabilità del vaccino antinfluenzale contro il ceppo pandemico H1N1 con adiuvante MF59 [26].

In corso di infezione da HIV si può avere una risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale inferiore rispetto quella di soggetti 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].

PNEUMOCOCCO - I bambini con infezione da HIV hanno un rischio elevato di malattia pneumococcica invasiva se comparati a bambini non infetti. Il vaccino antipneumococcico è ben tollerato nell'età infantile [27] e lo è anche in bambini con infezione da HIV [28]. La risposta anticorpale alla vaccinazione anti-pneumococcica sembra essere minore nei bambini HIV-positivi rispetto a bambini non infettati da questo virus. Il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) è raccomandato nei bambini di età compresa tra 2 e 23 mesi e per alcune categorie di rischio, inclusi i bambini con infezione da HIV. Secondo le indicazioni ministeriali italiane, i bambini di età < 5 anni con infezione da HIV devono ricevere il vaccino PCV13. Non ci sono chiare indicazioni, soprattutto su quale tipo di vaccino antipneumococcico somministrare, per la fascia di età compresa tra 5 e 18 anni. Al di sopra dei 5 anni, sulla base della scheda tecnica del vaccino e delle indicazioni attualmente disponibili a livello nazionale, si dovrebbe somministrare il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV-23), che non è indicato nei bambini più piccoli perchè il loro sistema immunitario non risponde efficacemente ad antigeni polisaccaridici non coniugati. Alcuni studi riportano, comunque, una buona immunogenicità del vaccino eptavalente coniugato (PCV7) anche in bambini con infezione da HIV di età compresa tra i 2 e i 9 anni [29,30]. Si segnala che la Regione Emilia-Romagna, con nota del 26-03-2012 della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, ha formulato delle indicazioni sulle vaccinazioni per la prevenzione delle Malattie Invasive Batteriche nelle persone con condizioni di rischio, fra le

quali anche l'immunodepressione da HIV, consigliando il vaccino PCV13 anche al di sopra dei 5 anni.

La vaccinazione antipneumococcica è ben tollerata ed efficace anche nei bambini HIV-positivi [AII]. *Bambini di età <5 anni devono ricevere il vaccino antipneumococcico coniugato PCV13 secondo i tempi e le indicazioni nazionali* [AIII]. *Per la fascia di età compresa tra 5 e 18 anni le indicazioni su quale vaccino effettuare (PCV13 oppure PPV-23) restano mal definite. Tuttavia la somministrazione del vaccino PCV13 in bambini ad alto rischio di età superiore ai 5 anni non appare controindicata* [BIII].

MENINGOCOCCO - Pochi studi hanno valutato l'efficacia, l'immunogenicità o la durabilità di risposta associate alla somministrazione dei vaccini antimeningococcici in bambini HIV+ in trattamento antiretrovirale. Esistono diversi tipi di vaccino contro i sierogruppi del germe, sia monovalenti coniugati contro meningococco di gruppo C (MenC) o di gruppo A (MenA), sia polivalenti come il quadrivalente A/C/Y/W135. Poiché i soggetti HIV+ presentano un rischio aumentato di contrarre una infezione meningococcica, i CDC raccomandano in ogni caso una dose di vaccino antimeningococcico fino all'età di 25 anni qualora il paziente non sia stato vaccinato in età infantile [31-33]. Un recente lavoro conferma la necessità di una seconda dose di vaccino antimeningococcico quadrivalente per ottenere una adeguata risposta in bambini ed adolescenti HIV+ [34]. Il vaccino antimeningococcico è inoltre fortemente raccomandato in presenza di altre condizioni di rischio concomitanti quali deficit di fattori del complemento o asplenia, condizioni che richiedono appunto anche la somministrazione di una seconda dose di vaccino [35].

La somministrazione di vaccino monovalente contro MenC deve essere effettuata in tutti i soggetti HIV-positivi di età inferiore a 25 anni [AII]. *La vaccinazione è inoltre raccomandata in caso di situazioni particolari quali viaggi in aree endemiche, impiegando un vaccino quadrivalente e includendo anche coloro già vaccinati per MenC* [AII].

VARICELLA - In bambini HIV-positivi l'infezione da varicella può dare manifestazioni cliniche più severe, una durata della malattia prolungata e rischio di complicanze piu elevato rispetto ai controlli [36,37]. Il vaccino è ben tollerato ed ha un'efficacia >80%, sebbene la risposta anticorpale possa essere più bassa in bambini piu grandi, adolescenti ed adulti [36,37]. Trattandosi di un vaccino vivo attenuato, è controindicata la vaccinazione antivaricella in bambini HIV-positivi in con grave immunodepressione. Secondo recenti documenti internazionali [38], il vaccino antivaricella non dovrebbe essere somministrato a bambini con infezione da HIV ed un livello di percentuali di linfociti T CD4+ inferiore al < 15% per il rischio di polmonite e manifestazioni neurologiche vaccinazione-correlati [39]. Secondo uno studio PACTG, il 60% dei bambini HIV+ vaccinati presentava una risposta anticorpale e l'83% aveva una risposta cellulare positiva all'antigene VZV [40]. Eventi avversi correlati alla vaccinazione risultavano meno comuni dopo la somministrazione di una seconda dose e non sono stati osservati effetti sulla carica virale di HIV o sul numero dei CD4+. Così come per altri gruppi a rischio è consigliabile l'immunizzazione passiva con immunoglobuline VZV in caso di esposizione al virus varicella zoster di bambini HIV+ non vaccinati entro 96 ore [41].

La vaccinazione antivaricella può essere effettuata in bambini HIV-positivi con buoni livelli di linfociti T CD4+. Bassi livelli di linfociti T CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino antivaricella [BII].

PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) - 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. Come già delineato nel paragrafo dedicato ad HPV nell'adulto, esistono al momento due tipi di

vaccini con buona efficacia verso l'infezione persistente e contro lo sviluppo di lesioni cervicali HPV-correlate. Il vaccino quadrivalente (sierotipi 6/11/16/18; HPV4) ed il vaccino bivalente (sierotipi 16/18; HPV2) sono infatti entrambi efficaci nel prevenire l'infezione da HPV dei sierotipi 16 e 18, quelli più frequentemente implicati nelle lesioni precancerose cervicali, vaginali e vulvari [42,43] e lesioni carcinomatose in entrambi i sessi, mentre il vaccino quadrivalente coinvolge anche i sottotipi 6 e 11, che possono provocare condilomi ano-genitali, patologia molto frequente sia nella popolazione femminile sia maschile.

Anche se non è stabilito un valore soglia di linfociti T CD4+ che il paziente debba avere per effettuare con sicurezza e/o efficacia la somministrazione del vaccino, è possibile che la protezione possa essere più bassa in soggetti immunocompromessi [44,45]. Un recente studio sull'utilizzo del vaccino quadrivalente in bambini HIV+ di età compresa tra 7 e 12 anni ha mostrato una buona sicurezza ed immunogenicità [46]. Qualora il paziente fosse marcatamente immunocompromesso al momento della vaccinazione, può essere considerata una re-immunizzazione dopo il recupero immunologico secondario alla terapia antiretrovirale [4]. Esistono dei dati epidemiologici che supportano l'estensione della vaccinazione anti-HPV quadrivalente anche ai giovani maschi di età compresa tra 9 e 26 anni [47].

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].

SITUAZIONI PARTICOLARI

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 Mycobacterium bovis è significativo [AII] [48, 49,50].

Bambino HIV+ con sconosciuta o incompleta storia di vaccinazioni

Epatite B: effettuare la sierologia anticorpale e consigliare un ciclo completo di vaccinazione per i bambini HIV+ che non hanno anticorpi protettivi.

Pneumococco, Meningococco C, *Haemophilus influenzae* b: somministrare la dose vaccinale adeguata all'età e controllare il titolo anticorpale (se possibile).

Tetano, Morbillo, Varicella, Rosolia: effettuare la sierologia anticorpale, somministrare una dose di vaccino e ritestare [4].

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

VACCINO	NOME/I COMMERCIALI*	INDICAZIONI SPECIALI IN HIV-POS	PRIMO CICLO	RICHIAMI/ RIVACCINAZIONI	COMMENTI
Pneumococco	PREVENAR 13; PNEUMOVAX; PNEUMO23	tutti	Dose singola di PPV 23 (o schedula sequenziale: 1 dose di PCV 13 e dopo almeno 8 settimane 1 dose di PPV 23)	considerare una rivaccinazione con PPV 23 dopo 5-10 anni	usare preferenzialmente PCV13,
Influenza	VAXIGRIP; FLUARIX; FLUAD; INFLEXAL; INTANZA; AGRIPPAL S1 e altri	tutti	Dose singola	Ripetere annualmente	Vaccino inattivato
Epatite B	ENGERIX B; HBVAXPRO	tutti	Tre o quatto dosi	Se anti-HBs < titolo protettivo (10-100 UI/L)	Considerare uso vaccino combo per HBV e HAV : TWINRIX (tre dosi)
Epatite A	HAVRIX ; EPAXAL; AVAXIM	HIV positivi con fattori di rischio per HAV: viaggi in aree endemiche, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, epatopatici cronici, emofilici, ecc.	Due o tre dosi	Al momento, non previsti	Tre dosi se CD4+ < 300 cellule/µL, vedi sopra per combo con HBV
Papilloma virus umano (HPV)	CERVARIX (2-val); GARDASIL (4-val)	Tutti (a partire da 9 anni) con estensione sino a 26 anni, pur con diverso livello di evidenza	Tre dosi di vaccino 4-valente	Al momento, non previsti	Studi nel maschio con 4-valente già disponibili
VACCINAZIONI IN OCCASIONE DI VIAGGI INTERNAZIONALI					
Meningococco	MENVEO	tutti	Singola con richiamo oppure due dosi	Ogni 5 anni se dose singola	
Febbre gialla	STAMARIL	Solo se >200/mcl o 15%; non >60 anni	Singola dose	No	Vaccino a virus vivo attenuato
Tubercolosi	BCG	NON CONSIGLIATO			Non dati di protezione; possibile infezione disseminata
Tifo	TYPHIM Vi	tutti	Dose singola	Ogni 2-3 anni	Usare vaccino ViCPS
* lista non inclusiva di tutte le Specialità in commercio. Citate alcune tra le più prescritte per ragione di praticità.					

Tabella 2 - Vaccinazioni raccomandate nel bambino HIV-positivo.

VACCINAZIONE	INDICAZIONI	CONTROINDICAZIONI	NOTE
DTP-Polio	Raccomandata	Nessuna specifica	Come da linea guida nazionale
Haemophilus b	Raccomandata	Nessuna specifica	Come da linea guida nazionale
Anti-HBV	Raccomandata	Nessuna specifica	Come da linea guida nazionale
MPR	Raccomandata se CD4 ≥ 15%	Immunodeficit grave (Linfociti T CD4 < 15%)	Tale percentuale di linfociti CD4+ è in accordo con gli standard internazionali [a]
Antinfluenzale *	Raccomandata	Nessuna specifica	Vaccinazione annuale
Antipneumococcica	Raccomandata	Nessuna specifica	PCV13: eta ≤5 anni PCV13 o PPV-23: età > 5 anni **
Antimeningococco C***	Raccomandata	Nessuna specifica	Non ci sono evidenze scientifiche sufficienti Secondo linea guida nazionale
Antivaricella****	Raccomandata se CD4 ≥ 15%	Immunodeficit grave (Linfociti T CD4 < 15%)	Tale percentuale di linfociti CD4+ è in accordo con gli standard internazionali [a]
Papilloma virus umano (HPV)	Raccomandata	Nessuna specifica	Nessuna specifica

a: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines].
* Vaccino a virus inattivato, a partire dai 6 mesi di eta (mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in età < 6 mesi).
** Sebbene non siano disponibili sufficienti dati sull'efficacia del PCV13 in bambini di età > 5 anni, alcuni studi tuttavia riportano una buona immunogenicità del vaccino in bambini con infezione da HIV di età compresa tra i 2 e i 9 anni. La somministrazione di PCV13 in bambini ad alto rischio e di età superiore ai 5 anni non è quindi controindicata. Sebbene i dati al momento disponibili non supportino la sostituzione di PPV-23 con PCV13 nei bambini piu grandi e in pazienti adulti, è tuttavia possibile che nel prossimo futuro il PPV-23 venga completamente sostituito con PCV13
*** Vaccino coniugato.
****In caso non sia possibile praticare la vaccinazione antivaricella al bambino HIV-positivo (es. per immunodepressione severa) è raccomandata la vaccinazione delle persone suscettibili che vivono con questi bambini.
Fonte: Piano Nazionale Vaccini 2012-2014, modificata.

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

ALLEGATI

APPROFONDIMENTO 1 – DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

TEST DELLE 3 DOMANDE (Simioni et al., AIDS 2010)

1. Le capita di dimenticare le cose (per es. degli eventi importanti, anche recenti, o degli appuntamenti?)
2. Le sembra di essere più lento del solito nel ragionamento, nel programmare le cose, o nel risolvere problemi?
3. Ha difficoltà a concentrarsi (per esempio in una conversazione, nel leggere un libro, nel guardare un film?)

☐ Sì, spesso ☐ Qualche volta ☐ Mai

Il test è positivo se ≥1 risposta "Sì, spesso"

INTERNATIONAL HIV-DEMENTIA SCALE (IHDS)

Memoria-apprendimento – Dire quattro parole da ricordare (cane, giacca, rosso, mela) alla velocità di 1 secondo per ogni parola. Poi chiedere al paziente di ripetere le 4 parole. Ripetere le parole se il paziente non le ricorda tutte immediatamente. Dire al paziente che più tardi gli verrà chiesto di ricordare nuovamente queste 4 parole.

1) **Velocità motoria**: Il paziente deve picchiettare le prime due dita della mano non-dominante con un movimento il più possibile ampio e veloce. Contare il numero di ripetizioni in 5 secondi.

4 = 15 ripetizioni in 5 secondi
3 = 11-14 ripetizioni in 5 secondi
2 = 7-10 ripetizioni in 5 secondi
1 = 3-6 ripetizioni in 5 secondi
0 = 0-2 ripetizioni in 5 secondi

|____| = Punteggio velocità motoria

2) **Velocità psicomotoria** - Il paziente deve compiere i movimenti seguenti con la mano non-dominante, il più velocemente possibile: 1) chiudere la mano a pugno su una superficie piana. 2) distendere la mano su una superficie con il palmo rivolto in basso. 3) Mettere la mano perpendicolare ad una superficie piana dal lato del quinto dito. Fare la dimostrazione e far esercitare due volte il paziente. Contare il numero di sequenze ripetute in 10 secondi.

4 = 4 sequenze in 10 secondi
3 = 3 sequenze in 10 secondi
2 = 2 sequenze in 10 secondi
1 = 1 sequenza in 10 secondi
0 = non riesce ad eseguire la sequenza

|____| = Punteggio velocità psicomotoria

3) **Memoria-Ricordo**: Chiedere al paziente di ripetere quattro parole. Per le parole non ricordate dare un suggerimento semantico come segue: animale (cane); capo di abbigliamento (giacca); colore (rosso); frutto (mela).

- Assegnare 1 punto per ogni parola ricordata spontaneamente.
- Assegnare 0.5 punti per ogni risposta corretta data dopo suggerimento.
- Massimo = 4 punti.

|____| = Punteggio memoria-ricordo

Punteggio totale della IHDS è la somma dei punteggi dei punti 1-3.

|____| = Punteggio totale IHDS

Note esplicative IHDS

- Munirsi di un cronometro

- L'IHDS è composta da tre test: 1) **velocità motoria**: picchiettare delle dita a tempo, 2) **velocità psiocomotoria**: sequenza alternata della mano a tempo, e 3) **memoria-ricordo**: ricordare quattro parole a distanza di circa 2 minuti dal loro apprendimento.

- Viene somministrata come segue.

Per prima cosa far eseguire al paziente l'apprendimento di quattro parole. L'apprendimento (nuova conoscenza) viene valutato dicendo al soggetto le quattro parole del test e quindi chiedendogli/le di ripeterle immediatamente. Le parole vengono ripetute dall'esaminatore fino a quando il soggetto riesce a ripeterle tutte correttamente.

1) Il test del picchiettare delle dita a tempo è stato preso dal Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Il paziente viene invitato ad aprire e chiudere in rapida successione pollice ed indice della mano non dominante "picchiettando" tra di loro la punta delle due dita con un movimento il più ampio e veloce possibile (tipo tenaglia che si apre e chiude). L'operatore deve contare il numero di picchiettii delle prime due dita della mano non-dominante eseguiti in 5 secondi. Vengono assegnati 4 punti per una prestazione normale (≥ 15 picchiettii/5 sec).

2) Il test della sequenza alternata della mano a tempo è stato adattato dal Luria Motor test. Ai pazienti viene chiesto di eseguire i seguenti movimenti con la mano non-dominante il più velocemente possibile in un tempo di 10 secondi: (i) chiudere la mano a pugno poggiando il pugno su una superficie piana; (ii) distendere la mano e poggiarla su una superficie con il palmo rivolto in basso; e (iii) poggiare la mano distesa tenuta perpendicolare su di una superficie piana dal lato del quinto dito. L'esaminatore mostra le tre posizioni della mano e il soggetto deve quindi eseguire correttamente la sequenza due volte per esercizio prima di effettuare la prova nei 10 secondi. Viene segnato il numero di sequenze correttamente eseguite in 10 secondi fino ad un massimo di 4. Il punteggio massimo è pari a 4. Al soggetto incapace di eseguire la sequenza alternate viene assegnato un punteggio pari a 0.

3) Per il test del ricordo verbale, dopo aver effettuato il test del picchiettare e della sequenza alternate della mano, al soggetto viene chiesto di ricordare le quattro parole apprese all'inizio del test. Il punteggio massimo per le parole ricordate è 4. Per le parole non ricordate il soggetto viene aiutato con un suggerimento semantico come segue: animale (cane); capo di abbigliamento (cappello); colore (rosso); frutto (mela). Mezzo punto viene assegnato per ogni parola ricordata correttamente dopo il suggerimento.

Alla fine viene calcolato il punteggio totale. Ciascuna delle tre prove contribuisce con 4 punti al punteggio totale che avrà pertanto un valore massimo di 12. Il punteggio massimo possibile è, quindi, 12 punti.

Interpretazione del risultato

Il cut-off (prestazione inferiore alla norma) è rappresentato da un punteggio ≤ 10 (Sacktor NC, et al. AIDS 2005; 19: 1367-74 ; Njamnshi AK, et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49: 393-7).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Al paziente: "*Ora Le farò delle domande che richiedono alcuni minuti cerchi di essere preciso e rapido*".

Orientamento nel tempo **1 2 3 4 5**

In che anno siamo?.....In che stagione?.....Qual è la data di oggi?.....
In che giorno della settimana siamo?.....In che mese?.....

Orientamento nello spazio **1 2 3 4 5**

In quale regione siamo?.....In che provincia?.....In che città?.....

Che luogo è questo (ospedale o casa)?.....A che piano siamo?.....

Registrazione **1 2 3**

Annunciare al paziente che si farà un test di memoria. Proporre al paziente i seguenti tre nomi: PANE - CASA - GATTO (1 secondo per pronunciare ogni parola). Chiedere la ripetizione; un punto per ogni parola corretta (punteggio max 3 punti). Nel caso in cui il paziente non sia stato in grado di richiamarli tutti e tre al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (fino a 6 tentativi) e registrare il numero di tentativi.

Attenzione e calcolo **1 2 3 4 5**

Fare entrambe le seguenti prove e assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:

1) Serie di sette. Si chiede al paziente di sottrarre il numero 7, a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio), per cinque volte.

93 - 86 - 79 - 72 - 65

2) Chiedere al paziente di scandire la parola M - O - N - D - O al contrario. Il punteggio è dato dal numero di lettere corrette (per es.: o n d o m = 3 punti).

O - D - N - O - M

Richiamo **1 2 3**

Chiedere i tre nomi appresi precedentemente (PANE, CASA, GATTO).

Linguaggio

- Mostrare al paziente e fargli denominare una MATITA e un OROLOGIO. **1 2**

- Far ripetere l'espressione: "TIGRE CONTRO TIGRE" (un solo tentativo). **1**

- Far eseguire un comando a tre stadi:

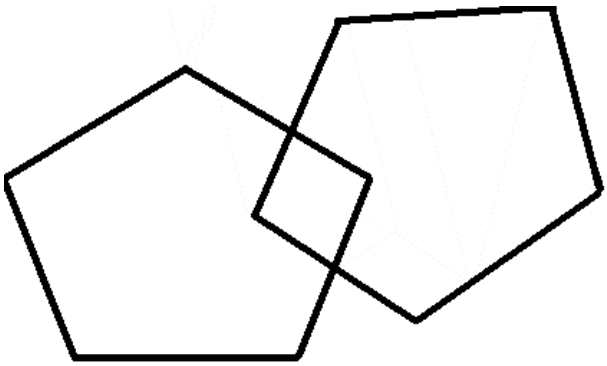
"*Prenda un foglio con la mano sinistra, lo pieghi in due e lo metta sulle ginocchia*". **1 2 3**

"*Legga quello che è scritto qui* (mostrare la scritta CHIUDA GLI OCCHI) *e lo faccia*". **1**

Chiedere al soggetto di scrivere una frase qualsiasi, la prima che gli viene in mente. **1**

Abilità Prassico-costruttiva

Chiedere al soggetto di copiare il disegno. **1**



Note per la somministrazione del test MMSE e la sua interpretazione

Il MMSE viene somministrato dal medico al paziente. Il punteggio va da 0 a 30 , il cut-off è 24: tutto ciò che si trova al di sopra del 24 è nella norma (25, 26, 27, 28, 29, 30); il 24 (è al limite della norma) da 0 a 23 è deficitario. **Per aumentare la sensibilità diagnostica in persone con infezione da HIV, alcuni esperti propongono un innalzamento del cut-off classico da 24/30 a 28/30.** La somministrazione deve necessariamente essere rigida così come la correzione, il cui non vengono concesse deroghe.

Al paziente vengono poste delle domande a cui deve rispondere in modo preciso:

- Orientamento nel tempo: vengono chiesti al paziente: anno, stagione, data del giorno, giorno della settimana e mese. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

- Orientamento nello spazio: vengono chiesti al paziente : regione provincia e città, struttura e piano in cui si trova in quel momento. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

- Memoria: vengono letti tre nomi al paziente che deve ripetere. Il punteggio assegnato è di un punto per ogni parola ripetute correttamente solo la prima volta. Nel caso in cui il paziente non sia stato in grado di richiamarli tutti e tre al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (fino a 6 tentativi) e registrare il numero di tentativi, ma in quel caso sono validi solo i punti assegnati al primo tentativo.

- Attenzione e calcolo: fare entrambe le seguenti prove e assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:

    1) Si chiede al paziente di sottrarre il numero 7, a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio), per cinque volte. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

    2) Chiedere al paziente di scandire la parola M - O - N - D - O al contrario. Il punteggio è dato dal numero di lettere corrette (per es.: o n d o m =3 punti).

- Richiamo: chiedere i tre nomi appresi precedentemente. Viene assegnato un punto per ogni risposta data correttamente. Non vengono date agevolazioni: ne semantico ne fonemico.

- Linguaggio: mostrare al paziente e fargli denominare una MATITA e un OROLOGIO. Viene assegnato un punto per ogni risposta data correttamente. Far ripetere l'espressione: "TIGRE CONTRO TIGRE" (un solo tentativo). Far eseguire un comando a tre stadi: "Prenda un foglio con la mano sinistra, lo pieghi in due e lo metta sulle ginocchia". 1 punto per ogni risposta data correttamente. "Legga quello che è scritto qui (mostrare la scritta CHIUDA GLI OCCHI) e lo faccia" 1 punto dato se il paziente esegue la richiesta scritta. Chiedere al soggetto di scrivere una frase qualsiasi, la prima che gli viene in mente. Il punto viene assegnato se la frase contiene soggetto e verbo e se è logica.

- Abilità Prassico-costruttiva. Chiedere al soggetto di copiare il disegno. Il punto viene assegnato solo se sono presenti tutti e 10 gli angoli e se due di questi si intersecano.

Tabella correzione MINI MENTAL STATE EXAMINATION

DECADI DI ETÀ (ANNI)	**SCOLARITÀ (ANNI)**				
	0-3	**4-5**	**6-8**	**9-13**	**>13**
20-29	0,72	-0,17	-0,81	-1,41	-1,93
30-39	0,91	0,09	-0,58	-1,25	-1,9
40-49	1,1	0,31	-0,38	-1,11	-1,79
50-59	2,24	0,74	-0,03	-1,01	-1,69
60-69	2,99	1,27	0,53	-0,51	-1,54
70-79	5,24	2,03	1,2	-0,14	-1,15

QUESTIONARIO SULLA SALUTE DEL/DELLA PAZIENTE-9 (PHQ-9)

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	**Mai**	**Alcuni giorni**	**Per più della metà dei giorni**	**Quasi ogni giorno**
1. Scarso interesse o piacere nel fare le cose	0	1	2	3
2. Sentirsi giù, triste o disperato/a	0	1	2	3
3. Problemi ad addormentarsi o a dormire tutta la notte senza svegliarsi, o a dormire troppo	0	1	2	3
4. Sentirsi stanco/a o avere poca energia	0	1	2	3
5. Scarso appetito o mangiare troppo	0	1	2	3
6. Avere una scarsa opinione di sé, o sentirsi un/una fallito/a o aver deluso se stesso/a o i propri familiari	0	1	2	3
7. Difficoltà a concentrarsi su qualcosa, per esempio leggere il giornale o guardare la televisione	0	1	2	3
8. Muoversi o parlare così lentamente da poter essere notato/a da altre persone. O, al contrario, essere così irrequieto/a da muoversi molto più del solito	0	1	2	3
9. Pensare che sarebbe meglio morire o farsi del male in un modo o nell'altro	0	1	2	3
FOR OFFICE CODING	0	+ _____	+ _____	+ _____
			=Total Score: _____	

Se ha fatto una crocetta su uno qualsiasi di questi problemi, quanto questi problemi le hanno reso difficile fare il suo lavoro, occuparsi delle sue cose a casa o avere buoni rapporti con gli altri?

☐ Per niente difficile ☐ Abbastanza difficile ☐ Molto difficile ☐ Estremamente difficile

Elaborato dai dottori Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colleghi, con un finanziamento da parte della ElaPfizer Inc. Non è richiesto un permesso per la riproduzione, traduzione, visualizzazione o distribuzione.

GAD-7

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	**Mai**	**Alcuni giorni**	**Per oltre la metà dei giorni**	**Quasi ogni giorno**
1. Sentirsi nervoso/a, ansioso/a o teso/a	0	1	2	3
2. Non riuscire a smettere di preoccuparsi o a tenere sotto controllo le preoccupazioni	0	1	2	3
3. Preoccuparsi troppo per varie cose	0	1	2	3
4. Avere difficoltà a rilassarsi	0	1	2	3
5. Essere talmente irrequieto/a da far fatica a stare seduto/a fermo/a	0	1	2	3
6. Infastidirsi o irritarsi facilmente	0	1	2	3
7. Avere Paura che succeda qualche cosa di terribile	0	1	2	3
FOR OFFICE CODING: Total Score T = _____ + _____ +_____ + _____				
Elaborato dai dottori Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke e colleghi, con un finanziamento da parte della Pfizer Inc. Non è richiesto un permesso per la riproduzione, traduzione, visualizzazione o distribuzione.				

ESEMPI DI TEST NEUROPSICOLOGICI CHE POSSONO ESSERE UTILIZZATI PER DOCUMENTARE UN DEFICIT NEUROCOGNITIVO (ANTINORI A. et al, NEUROLOGY - 2007)

Fluenza verbale

FLUENZA VERBALE FAS
TEST DI FLUENZA VERBALE DI THURSTONE
FLUENZA SEMANTICA
TEST DI FLUENZA VERBALE PER LE AZIONI
TEST DI FLUENZA PER DISEGNI

Funzioni esecutive

STROOP COLOR AND WORD TEST (Subtests dello STROOP in cui si chiede al soggetto di leggere una lista di nomi e di colori e di dire il nome dei colori di alcune macchie)
Trail Making Test – B
Color Trails – II
Wisconsin Card Sorting Test
Halstead Category Test
Odd Man Out Test
Test delle Torri di Londra
Delis-Kaplan Executive Function System

Velocità di elaborazione delle informazioni

Digit Symbol Subtest della WAIS-III
WAIS-III Symbol Search Subtest
Symbol Digit Modalities Test
Trail Making Test – A
Color Trails – I
Digit Vigilance Test
STROOP COLOR NAMING (Subtest di interferenza dello Stroop in cui viene chiesto al soggetto di dire il colore dell'inchiostro con cui sono scritti i nomi di alcuni colori)
Tests per la valutazione dei tempi di reazione semplice (es: California Computerized Assessment Battery)

Attenzione/Working Memory

Subtest Memoria di Cifre della WAIS III
WAIS-III Letter-Number Sequencing Subtest
Span Spaziale della WMS-III
PASAT
Digit Vigilance test (valutazione degli errori)

Apprendimento verbale e visivo

Verbale:

California Verbal Learning Test (rievocazione immediata, totale).
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione Immediata, totale)
Test di memoria di Prosa (Rievocazione Immediata)
Hopkins Verbal Learning Test- Revised (Rievocazione Immediata, totale)
Buschke Selective Reminding Test
Logical Memory Subtest della WMS-III
Paired Associative Learning Subtest della WMS-III

Visivo:

Visual Reproduction Subtest della WMS-III
Family Pictures Subtest della WMS-III
Test di Memoria Visiva Breve (rievocazione immediata, totale)
Figure Memory Test (rievocazione immediata)
Test della Figura complessa di Rey (rievocazione Immediata)

Memoria verbale e visiva

Rievocazione differita dei 12 test di apprendimento/memoria verbale e visiva sopra menzionati, tenendo in considerazione le intrusioni, le omissioni, i falsi riconoscimenti e gli elementi correttamente rievocati

Abilità motorie

Grooved Pegboard Test
Purdue Pegboard Test
Arendt Central Motor Test Battery
Finger Tapping Test
Andatura Cronometrata

ALTERAZIONI NEUROPSICOLOGICHE NELLE COMPROMISSIONI DELLE STRUTTURE CORTICALI O SOTTOCORTICALI

Clinicamente si distinguono, con criterio topodiagnostico, disordini neurocognitivi da compromissione corticale o sottocorticale. La compromissione corticale è associata a estesa atrofia corticale, precoci alterazioni della memoria e successivamente perdita del pensiero astratto, agnosia, afasia,aprassia. La compromissione sottocorticale a precoce rallentamento dei processi cognitivi e rallentamento delle risposte motorie (bradifrenia), alterazioni della personalità ed apatia e depressione, minore perdita della memoria ed assenza di disturbi considerati "corticali" come agnosia, afasia, aprassia.

	COMPROMISSIONE CORTICALE	**COMPROMISSIONE SOTTOCORTICALE**
FUNZIONI NEUROPSICOLOGICHE		
Gravità del deficit cognitivo	Lentamente ingravescente fino ad un'estrema gravità	Lieve o moderata per la maggior parte del decorso
Velocità di elaborazione	Normale-rallentata	Rallentata
Memoria	Amnesia grave e progressiva poco o per nulla aiutata dalle facilitazioni (riconoscimento, priming)	Dimenticanze, migliore in prove con facilitazioni
Linguaggio	Patologico, spesso fin dall'esordio; inintelligibile in fase terminale. Non disartria o afonia	Normale (raramente deficit di denominazione)
Abilità visuo-spaziali	Spesso patologiche, soprattutto nella cognizione spaziale (aprassia costruttiva)	Sono talvolta descritti deficit nella manipolazione delle informazioni spaziali
Funzioni "esecutive"	Spesso patologiche	Deficit di astrazione, pianificazione e shifting dell'attenzione
CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE		
Personalità	Talvolta disinibita, spesso ansiosa	Apatica-irritabile
Depressione	Comune	Comune
Mania	Rara	Infrequente
Fenomeni psicotici	Presente spesso in forma di allucinazioni semplici, deliri	Comune in alcune forme
SISTEMA MOTORIO		
Linguaggio	Non disartrico	Disartrico o ipofonico
Movimenti involontari	Molto raramente	Tremori, distonie

QUESTIONARIO IADL (AUTONOMIA NELLE ATTIVITÀ STRUMENTALI DELLA VITA QUOTIDIANA)

A. ABILITÀ AD USARE IL TELEFONO

Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone (1)

Compone solo pochi numeri conosciuti (1)

Risponde al telefono, ma non compone i numeri (1)

E' incapace di usare il telefono (0)

B. FARE LA SPESA

Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma (1)

E' capace di effettuare solo piccoli acquisti (0)

Ha bisogno di essere accompagnato per qualsiasi tipo di acquisto (0)

E' completamente incapace di fare la spesa (0)

C. PREPARARE I PASTI

Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma (1)

Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti (0)

E' in grado solo di riscaldare cibi già pronti, oppure prepara cibi in maniera non costante tanto da non riuscire ad ottenere un'alimentazione adeguata (0)

Ha bisogno di cibi già preparati e di essere servito (0)

D. CURA DELLA CASA

Riesce a occuparsi della casa autonomamente o con occasionale aiuto per i lavori pesanti (riesce a effettuare i lavori domestici leggeri come lavare i piatti, rifare il letto, ecc.) (1)

Riesce a effettuare i lavori domestici leggeri, ma non è capace di mantenere un livello adeguato di pulizia (1)

Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie di casa (1)

E' completamente disinteressato a qualsiasi faccenda domestica (0)

E. FARE IL BUCATO

Lava tutta la propria biancheria (1)

Lava solo i piccoli indumenti (1)

Tutto il bucato deve essere lavato da altri (0)

F. SPOSTAMENTI FUORI CASA

Viaggia autonomamente servendosi dei mezzi pubblici o della propria automobile (1)

Fa uso di taxi, ma non è capace di usare mezzi pubblici (1)

Viaggia sui mezzi pubblici solo se assistito o accompagnato (1)

Viaggia in macchina o in taxi quando è assistiti o accompagnato da altri (0)

Non può viaggiare affatto (0)

G. ASSUNZIONE DEI PROPRI FARMACI

E' capace di assumere correttamente le medicine (1)

E’ capace di assumere le medicine solo se in precedenza già preparate e separate (0)

E’ incapace di assumere da solo le medicine (0)

H. USO DEL PROPRIO DENARO

Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti, fare assegni, altre spese) (1)

Provvede alle spese quotidiane, ma ha bisogno di aiuto per andare in banca, fare assegni, fare grosse spese, ecc. (1)

E’ incapace di maneggiare il denaro in modo proprio (0)

Rif: *Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.*

ULTERIORI DOMANDE PER VALUTARE LA PERFORMANCE LAVORATIVA

I. CAPACITA’ LAVORATIVA

Incapace a svolgere stessi aspetti del solito lavoro (non dipendente da sintoni medici) (0)

L. EFFICIENZA LAVORATIVA

Ridotta efficienza o produttività o maggior numero di errori lavorativi o maggiori difficoltà a mantenere le aspettative o maggiore sforzo per svolgere le solite attività (0)

Rif: *Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.*

INTERPRETAZIONE

Le informazioni sono fornite dal paziente stesso o da chi lo accudisce. Se il paziente riceve un punteggio di 0 ad almeno 2 delle domande (A-L), viene considerato non autonomo nello svolgimento delle proprie attività, e quindi con deficit funzionale

APPROFONDIMENTO 2 – CENTRI TRAPIANTOLOGICI

Centri trapianto di fegato

SEDE (RELATIVAMENTE A CENTRI CHE HANNO ESEGUITO ALMENO 1 TRAPIANTO DI FEGATO IN HIV)	INDIRIZZO E RECAPITI TELEFONICI
UDINE	Centro Trapianti **Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine** P.le Santa Maria della Misericordia 15 Tel. 0432559355
GENOVA	Centro Trapianti **Azienda Ospedaliera S.Martino** Viale Benedetto XV° 10 Tel. 010513615; 010553862; 010352908
BOLOGNA (inattivo dal 2009)	Centro Trapianti **Policlinico S. Orsola-Malpighi** Via Massarenti 9 Tel. 0516364821
MODENA	Centro Trapianti **Azienda Ospedaliera Policlinico** Via del Pozzo 71 Tel. 0594223665
ANCONA	Centro Trapianti **Università Politecnica delle Marche Ospedali Riuniti** Via Conca, 71 – 60020 Ancona Torrette Tel. 0715961
ROMA (inattivo dal 2007)	Centro trapianti **Complesso S. Camillo-Forlanini e Istituto Spallanzani** Via Portuense 292 Tel. 0658703210; 0658702549
PALERMO	Centro trapianti **ISMETT** Via Ernesto Tricomi, 1 Tel. 0912192111
MILANO	Centro Trapianti **Chirurgia Apparato Digerente (epato-gastro-pancreatico) e trapianto di fegato Istituto Nazionale dei Tumori** VIA VENEZIAN, 1 20133 MILANO Tel. 02.23902878; Fax 02.23903257

Centri trapianto di fegato autorizzati ma che non hanno ancora effettuato trapianti al 25 giugno 2012

BERGAMO	Centro trapianti **CHIRURGIA GENERALE III CENTRO TRAPIANTI DI FEGATO Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII** LARGO BAROZZI 1, 24128 BERGAMO Tel. 035.269390; Fax 035.266898
MILANO	Centro Trapianti **Chirurgia Generale e dei Trapianti OSPEDALE CA' GRANDA - NIGUARDA – MILANO** PIAZZA OSPEDALE MAGGIORE 3, 20162 MILANO Tel. 02.6444.4461-4673; Fax 02.6444.4891
PISA	Centro Trapianti **U.O. Chirurgia Epatica e del Trapianto di Fegato AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA** VIA Paradisa 2, 56124 PISA Tel. 050.995421-2; Fax 050.995420

Centri trapianto di rene-pancreas (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di rene-pancreas in HIV)

UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA – OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI Viale Vorri, 57 21100 Varese Tel. 0332393084
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE SAN MARTINO Viale Benedetto XV°, 10 16132 Genova Tel. 0105553108

Centri trapianto di rene (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di rene in HIV)

UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA – OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI Viale Borri, 57 21100 Varese Tel. 0332393084
PRESIDIO OSPEDALIERO – SPEDALI CIVILI DI BRESCIA Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia Tel. 0303995094
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA Via del Pozzo, 71 41100 Modena Tel. 0594224108
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA – OSPEDALI RIUNITI Via Gramsci, 14 43100 Parma Tel. 0521702180
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE Piazzale S.Maria della Misericordia, 15 33100 Udine Tel. 0432559355
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE SAN MARTINO (temporaneamente sospeso) Viale Benedetto XV°, 10 16132 Genova Tel. 0105553108

Centri trapianto di cuore (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di cuore in HIV)

AZIENDA OSPEDALIERA MONALDI Via Leonardo Bianchi, 1 80131 Napoli Tel. 0817062720
ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 90127 Palermo Tel. 0912192111

Centri trapianto di polmone (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di polmone in HIV)

ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 90127 Palermo Tel. 0912192442

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

DOCUMENTI COMPLEMENTARI COLLEGATI

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE
Prosecuzione della relativa parte nel documento principale

Raccomandazioni terapeutiche per patologia

Pneumocistosi

Il farmaco di prima scelta è il trimetroprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) o cotrimoxazolo [AI]. La terapia orale a domicilio con TMP-SMX è altamente efficace nei pazienti con malattia lieve-moderata [AI] [20]. I pazienti che sviluppano la PCP nonostante la profilassi con TMP-SMX vanno trattati con le dosi standard di TMP-SMX [BIII]. In caso di malattia severa (pO2 < 70 mmHg) deve essere associata una terapia steroidea da iniziare prima possibile e sicuramente entro 72 ore dalla terapia specifica [AI] [21]. La ventilazione assistita o il ricovero in unità di terapia intensiva è necessario nei pazienti che presentano un aggravamento clinico precoce [AII] [22, 23]. Regimi terapeutici alternativi per la malattia moderata-severa includono la pentamidina per via ev [AI], considerata farmaco di seconda scelta, di quasi pari efficacia rispetto a TMP-SMX, anche se mal tollerato [24, 25], o l'associazione clindamicina-primachina [AI]. Regimi alternativi in caso di malattia lieve-moderata includono l'atovaquone [BI] o l'associazione trimetropim + dapsone [BI] o clindamicina + primachina [BI]. In aggiunta alle classiche terapie alternative, caspofungin sembra essere promettente, ma l'esperienza è limitata [2]. La terapia va effettuata per 21 giorni [AII] (Tabella 5) e deve essere seguita da una terapia di mantenimento. Quest'ultima può essere interrotta quando si è ottenuto un incremento stabile dei linfociti T CD4+ > 200 cellule/μL per almeno 3 mesi [BII] [16]. La profilassi deve essere reintrodotta se la conta dei CD4+ diminuisce < 200 cellule/μL [AIII]. Il beneficio dell'inizio precoce della terapia ART in corso di PCP è documentato [AI] [5, 23].

Tabella 5 - Terapia della Polmonite da P. jiroveci

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
Malattia lieve-moderata, pO2 >70 mmHg Durata del trattamento: 21 giorni **[AII]**	- **TMP/SMX** forte 2 cpr 3 volte/die **[AI]** - **TMP/SMX** ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX/kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 h **[AI]**	- **Dapsone** per os 100 mg/die + **TMP** 5 mg/kg ogni 8 h **[BI]** - **Clindamicina** ev 600mg (o 300-450mg per os) ogni 8 h + **Primachina** per os 15-30 mg base ogni 24 h **[BI]** - **Atovaquone** per os 750 mg ogni 8-12 ore con pasto ricco di grassi **[BI]**
Malattia grave pO2<70 mmHg Durata totale del trattamento: 21 giorni **[AII]**	**TMP/SMX** ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 ore **[AI]** + **Prednisone** 40 mg per os ogni 12 h per 5 giorni, quindi 40 mg ogni 24 h per 5 giorni, quindi 20 mg ogni 24 h per 11 giorni oppure metilprednisolone ev (75% della dose di prednisone); (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) **[AI]**	**Pentamidina** ev 4 mg/kg/die (infusione della durata di almeno 60 min) **[AI]**. Alcuni esperti consigliano di ridurre la dose a 3 mg/kg/die per ridurre tossicità **[BI]** + **Terapia steroidea [AI]** oppure **Clindamicina** ev 900mg (o 300-450mg per os) ogni 6-8 h + **primachina** per os 15-30 mg base ogni 24 h **[BI]** (se possibile eseguire dosaggio G6PD prima di iniziare primachina)
Profilassi secondaria o terapia cronica di mantenimento	**TMP/SMX forte** una cpr/die **[AI]**	- **TMP/SMX forte** 1 cpr 3 volte/settimana **[BI]** - **Dapsone** per os 100 mg/die **[BI]** - **Dapsone** per os 50 mg/die + **pirimetamina** per os 50 mg una volta alla settimana **[BI]** + ac. folinico - **Dapsone** per os 200 mg + **pirimetamina** per os 75 mg una volta alla settimana + ac. folinico **[BI]** - **Pentamidina** 300 mg aerosol una volta al mese **[BI]** - **Atovaquone** per os 1500 mg/die **[BI]**
Note **Eventi avversi correlati ai chemioterapici anti-PCP** - TMP/SMX: rash, sindrome di Steven-Johnson, febbre (30-40%), leucopenia (30-40%), iperkaliemia. - Pentamidina: pancreatite, ipo-iperglicemia, iperazotemia, alterazioni elettrolitiche, aritmie. - Dapsone: febbre, rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Primachina: rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Atovaquone: cefalea, rash, nausea, ipertransaminasemia. - Clindamicina: rash, febbre, diarrea.		

Toxoplasmosi cerebrale

La terapia di prima scelta consiste nella combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folinico [AI]. Come regime alternativo si consiglia pirimetamina associata a clindamicina e acido folinico [AI] e TMP-SMX [BI] [26-29]. Se è necessaria la somministrazione parenterale si consiglia l'uso di TMP-SMX endovena oppure pirimetamina associata a clindamicina endovena [CIII]. Altri regimi alternativi proposti, sono esposti nella Tabella 6. La terapia della fase acuta della neuro-toxoplasmosi deve essere effettuata per almeno 6 settimane [BII]. E' indicato prolungare la terapia se la risposta clinica e/o radiologica a 6 settimane è ancora incompleta. I corticosteroidi devono essere usati se sono presenti lesioni con effetto massa ed edema cerebrale [BIII]. Ai pazienti con encefalite da toxoplasma e storia di epilessia devono essere somministrati antiepilettici, almeno durante la terapia della fase acuta [AIII] [30].

Tabella 6 - Terapia della Toxoplasmosi cerebrale

CONSIDERAZIONI CLINICHE	**REGIME DI 1° SCELTA**	**REGIME ALTERNATIVO**
<u>Fase acuta:</u> Durata totale del trattamento: almeno 6 settimane **[BII]**	**Pirimetamina** 200 mg/die il 1° giorno, quindi 50 mg/die (peso < 60 kg) o 75 mg/die (peso > 60 kg) per os **[AI]** + Acido folinico + **Sulfadiazina** 1000 mg/die (peso < 60 kg) o 1500 mg/die (peso> 60 kg) per os **[AI]** oppure **TMP/SMX** (5/25mg/kg per os o ev ogni 12 ore) **[BI]**	- **Pirimetamina** 200 mg/die, quindi 50 mg/die (peso < 60 kg) o 75 mg/die (peso > 60 kg) per os **+ Clindamicina** per os o ev 600 mg ogni 6 ore + ac. folinico **[AI]** - **Pirimetamina** (come sopra) + **Azitromicina** 900-1200 mg /die per os + ac. folinico **[BII]** - **TMP/SMX (**5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX) per os o ev **[BI]** - **Atovaquone** per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + **Pirimetamina** (come sopra) + ac. folinico **[BII]** - **Atovaquone** per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + **Sulfadiazina** per os 1000-1500 mg ogni 6 ore **[BII]** - **Atovaquone** per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo **[BII]**
Terapia di mantenimento (profilassi secondaria)	**Pirimetamina** per os 25-50 mg/die + **Sulfadiazina** per os 500-1000 mg x 4 die + **Ac. folinico [AI]**	- **Clindamicina** 600 mg ogni 8 ore per os + **pirimetamina** 25-50 mg/die per os + **ac. folinico** 10-25 mg/die per os (non protettivo per PCP) **[AII]** o - **Atovaquone** 750 mg per os ogni 6-12 ore +/- **[(pirimetamina** 25 mg/die + **acido folinico** 10 mg/die per os) o **sulfadiazina** 2000-4000 mg per os**]**/ die **[BII]**

Note
- In caso di effetto massa delle lesioni o edema, somministrare **desametasone** ev alla posologia di 4 mg o per os ogni 6 ore **[BIII]**.
- Somministrare anti-convulsivanti se storia di convulsioni. Interrompere la profilassi secondaria in assenza di segni clinici e radiologici di toxoplasmosi cerebrale e sostenuta risposta immunitaria: CD4+ > 200 cellule/μL per almeno 6 mesi in risposta alla terapia antiretrovirale **[BI]** [8].

Infezioni gastrointestinali

Criptosporidiosi

Poiché la criptosporidiosi si manifesta in pazienti gravemente immunodepressi, la ART iniziata prima che compaia una severa immunosoppressione previene la malattia [AIII] e costituisce il trattamento ottimale [7, 31] (Tabella 7). Ai pazienti con criptosporidiosi deve essere quindi offerta la ART al momento della diagnosi, come parte integrante del trattamento dell'infezione [AII], associata a sintomatici per la diarrea [AIII], soluzioni reidratanti per via orale [AIII] o endovena. La nitazoxanide può essere utilizzata in associazione alla ART [CIII]. La nitazoxanide è efficace in soggetti che non hanno una immunodeficienza severa [BII].

Microsporidiosi

Ai pazienti con microsporidiosi deve essere offerta la ART [AII], in quanto il recupero immunologico legato alla ART (incremento e valori dei linfociti CD4+ > 100 cellule/μL) è associato a risoluzione dei sintomi enterici ed eradicazione dei microsporidi [32, 33]. Non esiste un trattamento standardizzato per l'infezione da *E. bieneusi*; recentemente è stata segnalata una risposta terapeutica con *Fumagillina orale (*60 mg/die) in un trial clinico controllato [BII] [34]. L'albendazolo è raccomandato nella terapia delle infezioni intestinali e nelle infezioni disseminate da microsporidi di specie diverse da *E. bieneusi* and *V. corneae* [AII] [35] (Tabella 7).

Altre infezioni batteriche intestinali

Salmonella spp, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* sono i batteri più frequentemente responsabili di gastroenteriti nei pazienti HIV positivi. Nei pazienti con infezione da HIV, poichè il rischio di batteriemia in corso di gastroenterite da Salmonella è elevato, è indicato somministrare una antibioticoterapia adeguata [BIII] (Tabella 8). Il farmaco di prima scelta è la ciprofloxacina [AIII] [36]. Il trattamento della shigellosi consiste nella somministrazione di un chinolonico per 3-7 giorni [AIII]. Il trattamento delle infezioni da *Campylobacter spp* non è ben standardizzato e l'aumento dei ceppi con resistenza ai chinolonici pone qualche problema.

Tabella 7 - Terapia della criptosporidiosi e della microsporidiosi

Criptosporidiosi	**Regime di I scelta** Iniziare o ottimizzare ART **[AII]** Agenti anti-diarroici e reidratazione **[AIII]**	**Terapia alternativa** Nitazoxanide 500-1000 mg per os bid x 14 giorni **[BII]** + ART ottimizzata, terapia sintomatica **[BIII]**, riequilibrio idro-elettrolitico **[CIII]**
Microsporidiosi	**Regime di I scelta** Iniziare o ottimizzare la ART; il recupero immunologico dei linfociti CD4+ >100 cellule/μL si associa a risoluzione dei sintomi gastroenterici **[AII]** Terapia di prima scelta per infezioni gastroenteriche da *Enterocytozoon bienuesi* Fumagillina 20 mg per os ogni 8 ore **[BII]** Terapia di prima scelta per le infezioni intestinali e disseminate (non oculari) da microsporidi diversi da *E. bienuesi* e *Vittaforma corneae* Albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore **[AII]**, continuare il trattamento fino a ottenere linfociti CD4+ > 200 cellule/μL per > 6 mesi dopo inizio della ART **[BIII]** Per le infezioni oculari Fumagillina bicylohexilammonium (Fumidil B) (fumagillin 70 μg/mL) gocce oculari 2 gocce ogni 2 ore per 4 giorni, poi 2 gocce ogni 6 ore **[BII]** + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per il trattamento dell'infezione sistemica **[BIII]** Il trattamento deve essere continuato indefinitamente per prevenire le recidive **[BIII]**	**Terapia alternativa** Infezione enterica da *E. bienuesi* Nitazoxanide 1000 mg ogni 12 ore per os con assunzione di cibo per 60 giorni (scarso effetto nei pazienti con bassi linfociti CD4+) **[CIII]** Infezione disseminata Itraconazolo 400 mg per os /die + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per l'infezione disseminata da *Trachipleistophora* o *Anncaliia* **[CIII]**

Tabella 8 - Terapia delle infezioni batteriche intestinali

Salmonella	**Regime di I scelta** Ciprofloxina 500-750 mg x 2/die per os o 400 mg x 2/die ev **[AIII]** **Durata** Forme lievi senza sepsi, 7-14 giorni **[BIII]** CD4 < 200 cellule/μL e/o sepsi ≥ 2-6 settimane **[BIII]** **<u>Terapia soppressiva cronica</u>** Sepsi da Salmonella, ciprofloxacina 500 mg x 2/die per os **[BII]** Forme lievi: non trattare a meno che i sintomi non persistano a lungo	**<u>Terapia alternativa</u>** Cotrimoxazolo per os o ev [**BIII]** Cefalosporine di 3° generazione (es ceftriaxone o cefotaxime ev**) [BIII]**
Campylobacter jejuni	**Schemi possibili** ciprofloxacina 500 mg x 2 per os/die **[BIII],** o azitromicina 500 mg/die per os Considerare l'associazione di un aminoglicoside nei pazienti con sepsi **[CIII]**	

Infezioni da Mycobacterium avium complex

La terapia prevede la somministrazione di almeno due farmaci attivi [AI] (Tabella 9). I farmaci comunemente impiegati sono la claritromicina [AI] o azitromicina [AII] + etambutolo [AI] +/- rifabutina [CI] +/- amikacina o streptomicina [CIII] per prevenire o ritardare l'emergenza di resistenze [37, 38]. L'aggiunta di un terzo o di un quarto farmaco deve essere presa in considerazione in pazienti con grave deficit immunologico (CD4+ < 50 cellule/μL) o con infezioni gravi (> 2 $\log_{10}$ colonie formanti unità/ml di sangue) o se non è disponibile una ART efficace. Accertare la suscettibilità degli isolati di MAC a claritromicina o azitromicina è raccomandato [BIII]. Nelle prime due settimane di terapia dell'infezione da MAC, la ART non va iniziata nei pazienti naïve al fine di minimizzare il rischio di interazioni farmacologiche e di complicazioni legate alla insorgenza della IRIS [CIII]. Se il paziente è già in ART, questa deve essere continuata e ottimizzata a meno che non esistano interazioni farmacologiche che precludano l'uso sicuro e contemporaneo dei farmaci antimicobatterici in associazione alla ART [CIII]. In presenza di IRIS con manifestazioni moderato-gravi si possono somministrare anti-infiammatori non steroidei [CIII] ma le forme più gravi possono richiedere un breve ciclo di terapia con steroidi (equivalente di 20-40 mg di prednisone al giorno per 4-8 settimane) [CIII] [39, 40]. La profilassi secondaria deve essere proseguita indefinitamente nei pazienti con infezione da MAC che non abbiano risposto alla ART con una adeguata risposta immunitaria (CD4 > 100 cellule/μL) [AII] [40, 41]. La profilassi può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento per MAC di un anno e quando si ottiene una recupero dei linfociti CD4+ > 100/μL per almeno 6 mesi [BII]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a < 100 cellule/μL [AIII] [41-43].

Tabella 9 - Terapia delle infezioni da Mycobacterium avium complex

Infezione disseminata da Mycobacterium Avium Complex (MAC)	Terapia di prima scelta e profilassi secondaria	Terapia alternativa	Note
	Terapia I scelta Almeno 2 farmaci: Claritromicina 500 mg x 2 per os **[AI]** + Etambutolo 15 mg/kg/die per os **[AI]** Prendere in considerazione rifabutina come terzo farmaco in pazienti con CD4 < 50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace alla dose di 300 mg/die os (aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche) **[CI]** **Profilassi secondaria** Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di I scelta **Durata della terapia:** per tutta la vita **[AII]** se non avviene il recupero stabile dei linfociti CD4+ ≥ 100 cellule/μL per ≥ 6 mesi **[BII]**	Se a causa di interazioni farmacologiche o intolleranza è precluso l'uso di claritromicina: Azitromicina 500–600 mg per os + Etambutolo 15 mg/kg/die per os **[AII]**; Considerare l'aggiunta di un terzo o quarto farmaco in pazienti con CD4+ <50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace **[CIII]:** Amikacina ev 10–15 mg/kg /die; Streptomicina 1 g ev o im/die; Ciprofloxacina per os 500–750 mg x 2 /die; Levofloxacina 500 mg per os/die; Moxifloxacina 400 mg per os/die	FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di ART **[CIII]** In caso di mancata risposta breve ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) **[CIII]** La profilassi secondaria può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento di un anno e quando si ottiene un recupero stabile dei CD4+ >100 cellule/μL per almeno 6 mesi **[BII]** La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a <100 cellule/μL **[AIII]**

Infezioni fungine

Criptococcosi

La terapia di prima scelta è l'amfotericina B associata a 5 flucitosina [AI] oppure la combinazione di amfotericina B con fluconazolo [BII] (Tabella 10). Le formulazioni lipidiche di amfotericina sono anch'esse efficaci e meglio tollerate alla dose di 4-6 mg/kg/die [AII] [44-46]. Il fluconazolo associato a flucitosina costituisce un'alternativa [CII] [46]. Dopo 2 settimane di terapia di induzione, con miglioramento clinico e sterilizzazione accertata del liquor, amfotericina B e flucitosina possono essere sostituite con fluconazolo 400 mg/die [AI] da proseguire per ulteriori 8 settimane [AI]. L'itraconazolo è una alternativa accettabile al fluconazolo anche se meno efficace [BI] [48]. I dati sull'utilizzo dei nuovi azolici nella criptococcosi sono ancora limitati.
In caso di IRIS la terapia antifungina e la ART devono essere continuate [AII] e se i sintomi di IRIS sono particolarmente severi è consigliato un breve ciclo con corticosteroidi [BIII]. Nelle forme di criptococcosi particolarmente severa e accompagnate da elevati livelli di pressione liquorale, è raccomandato rimandare l'inizio della terapia ART fino al completamento della fase di induzione [AI] [49]. Uno studio di fase IV (COAT Trial) è stato interrotto in quanto è stato dimostrato un incremento della mortalità associato ad un'inizio precoce della terapia ART; pertanto nei pazienti con meningite da criptococco è consigliato procrastinare la terapia ART di 5-6 settimane. I pazienti con criptococcosi che hanno completato le 10 settimane di terapia devono assumere una terapia cronica di mantenimento con fluconazolo 200 mg/die per tutta la vita, oppure fino a che si ottenga un recupero immunologico adeguato in conseguenza della ART [AI]. L'itraconazolo rispetto al fluconazolo ha dato risultati inferiori nella prevenzione della criptococcosi [BI] [50]. E' ragionevole sospendere la terapia cronica di mantenimento quando i linfociti CD4+ sono stabilmente > 200 cellule/μL [BII] [51-53]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a < 200 cellule/μL [AIII].

Candidosi esofagea

Il trattamento dell'esofagite da Candida deve essere effettuato con farmaci a diffusione sistemica [AI] [2]. Qualsiasi terapia deve essere continuata per almeno 14-21 giorni dopo miglioramento clinico. Il farmaco di elezione è il fluconazolo, 200 mg/die per os o ev (si può arrivare fino a 400 mg/die) [AI], in alternativa itraconazolo (soluzione orale) 200 mg/die per os, sebbene per questo ultimo non sia garantito un

paragonabile assorbimento. In caso di forme da ceppi fluconazolo-R o nei fallimenti clinici, documentati dalla persistenza di sintomi dopo 7-14 gg, è consigliata la somministrazione di voriconazolo 200 mg bid per os o ev oppure caspofungin 70 mg ev x 1 poi 50 mg ev x 1, oppure micafungina 3 mg/kg/die, oppure amfotericina B 0.3-0.7 mg/kg/die ev o amfotericina B liposomiale o in complesso lipidico 3-5 mg/Kg ev ogni 24 ore [BI]. La profilassi con azolici non è raccomandata perché associata all'insorgenza di resistenza [CIII].

Micosi endemiche

Il trattamento di scelta dell'istoplasmosi è amfotericina B (0.7 mg/Kg/die) ev per i primi 3-10 gg o amfotericina B liposomiale (3.0 mg/Kg/die), seguito da itraconazolo 400-600 mg/die per completare le 12 settimane di terapia nelle forme disseminate [AI] [54]. Amfotericina deve essere proseguita per tutte le 12 settimane nei pazienti con interessamento meningeo [AII]. Le forme polmonari lievi o moderate devono essere trattate con itraconazolo soluzione orale oppure con fluconazolo per 3-12 mesi. Le forme severe o disseminate di coccidioidomicosi si avvalgono di un trattamento con amfotericina B fino a miglioramento clinico seguito da itraconazolo o fluconazolo per almeno 1 anno [AII[[55].

Tabella 10 - Terapia della meningite criptococcica

	TERAPIA DI I SCELTA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
Cryptococcus neoformans meningite	**Infezione acuta (terapia di induzione)** Amfotericina B desossicolato ev 0,7 mg/kg /die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 2 settimane **[AI]** o *Amfotericina B liposomiale ev 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per almeno 2 settimane **[AII]** *considerare questa opzione in pazienti con insufficienza renale **Infezione acuta (terapia di consolidamento)** (da iniziare dopo almeno 2 settimane di terapia di induzione efficace, definita come miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale) Fluconazolo 400 mg/die per os per 8 settimane **[AI]** **Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria)** Fluconazolo 200 mg/die per os **[AI]** per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ ≥200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART **[BII]**)	**Infezione acuta (terapia di induzione)** Amfotericina B desossicolato o liposomiale ev 0,7 mg/kg/die per 2 settimane **[BII]** Amfotericina B desossicolato o liposomiale ev 0,7 mg/kg/die per 2 settimane + Fluconazolo 400 mg/die per os o ev **[BII]** Fluconazolo 400-800 mg/die per os o ev + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 4-6 settimane **(CII)** (se intolleranza o fallimento a amfotericina B) **Infezione acuta (terapia di consolidamento)** Itraconazolo 200 mg x 2/die per 8 settimane **[BI]** oppure finchè i linfociti CD4+ non sono ≥ 200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART **[BII]** Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria) Itraconazolo 200 mg per os per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ ≥ 200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART **[BI]** per pazienti intolleranti o in fallimento a fluconazolo **[BI]**	Ripetute rachicentesi o shunt liquorale possono essere necessari per il trattamento di sintomi di ipertensione endocranica **[BIII]**

Infezioni da herpes virus

Infezione da Citomegalovirus

La terapia dell'infezione da CMV, sia nelle forme disseminate che a localizzazione d'organo, comprende una fase d'induzione e una di mantenimento [AI] [56]. Valganciclovir orale o ganciclovir ev seguito o meno da valganciclovir, foscarnet ev, cidofovir ev e impianto oculare di ganciclovir accompagnato a valganciclovir per os sono tutti trattamenti efficaci nella retinite da CMV [AI] [57-59] (Tabella 11). La terapia di mantenimento nelle retiniti da CMV può essere interrotta quando si ottiene stabile recupero (3-6 mesi) del valore dei linfociti CD4 post-ART al di sopra delle 100 cellule/μL [BII], ma anche in questi casi è necessario uno stretto monitoraggio clinico [60, 61]. Come per le altre IO, una terapia ART efficace previene le recidive e un inizio sollecito della ART è raccomandato nei pazienti con retinite, polmonite o malattia gastrointestinale [AI]. Sebbene non siano disponibili dati che una malattia da immunoricostituzione peggiori una forma ad espressione neurologica, in questi casi è prudente ritardare l'inizio della ART.

Tabella 11 – Terapia per l'infezione da Cytomegalovirus

	TERAPIA DI INDUZIONE	TERAPIA DI MANTENIMENTO
Retinite	**Regime di I scelta** Per lesioni che pongono a rischio immediato la vista: impianto intraoculare di **ganciclovir + valganciclovir** 900 mg per os ogni 24 ore **[AI]** Per lesioni periferiche: Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore per 14-21 giorni **[AII]** **Regime alternativo** - **Ganciclovir** 5 mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni **[AI]** - **Foscarnet** 60 mg/kg ev ogni 8 ore o 90 mg/kg ev ogni 12 ore x 14-21 giorni **[AI]** - **Cidofovir** 5mg/kg ev per 2 settimane (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e Probenecid 2 g per os 3 ore prima della somministrazione di Cidofovir, 1 g 2 ore dopo la somministrazione e 1 g 8 ore dopo la somministrazione (in totale 4 g) **[AI]** - Ripetere la somministrazione intravitreale con formivirsen (soltanto per le recidive, non come terapia iniziale)	**Regime di I scelta** **Valganciclovir** 900 mg/die per os **[AI]** **Regime alternativo** **Ganciclovir** 5mg/kg ev 5 volte la settimana **[AI]** **Foscarnet** ev 90-120 mg/kg/die **[AI]** **Cidofovir** 5mg/kg a settimane alterne (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e probenecid orale) **[AI]**
Polmonite	**Ganciclovir/Foscarnet** ev come retinite.	
Encefalite Ventricolite	Il trattamento non è codificato, tuttavia si dovrebbe utilizzare lo schema **Ganciclovir/Valganciclovir** o **Foscarnet** come nella retinite	
Poliradicolopatia lombo-sacrale	**Ganciclovir** come nella retinite, in alternativa **Ganciclovir/Foscarnet**, soprattutto se il paziente aveva già effettuato un trattamento per CMV. Appena possibile effettuare lo switch a Valganciclovir 900 mg per os/die	
Colite/esofagite	- **Ganciclovir** 5mg/kg ev ogni 12 ore per 3-6 settimane. - **Foscarnet** 90 mg/kg ev ogni 12 ore - **Valganciclovir** 900 mg per os ogni 24 ore, solo se le turbe dispeptiche non mettono in pericolo l'assorbimento	

Altre infezioni erpetiche

Le indicazioni terapeutiche per le infezioni da HSV e varicella zoster sono riportate nella Tabella 12. I pazienti con infezione da herpes simplex virus (HSV) possono essere trattati con terapia episodica al momento della comparsa delle lesioni o giornaliera per prevenire le recidive. Famciclovir, valaciclovir e aciclovir sono i farmaci di scelta [AI] e la terapia deve essere prolungata per 5-14 giorni [AI]. La terapia soppressiva con questi farmaci è utile anche per prevenire le recidive [AI] [62,63]. Per quanto riguarda la varicella non complicata, la terapia raccomandata include famciclovir, aciclovir e valaciclovir per 7-10 giorni [AII]. Per le infezioni da VZV complicate la somministrazione di aciclovir ev è raccomandata [AII] [64].

Tabella 12 – Terapia delle infezioni da HSV e VZV

	Terapia di induzione	**Terapia soppressiva**
Malattia da herpes simplex	Terapia di I scelta per lesioni erpetiche orali o genitali da HSV - **Valacyclovir** 1 g per os ogni 12 ore **[AI]** - **Famciclovir** 500 mg per os ogni 12 ore **[AI]** - **Acyclovir** 400 mg per os ogni 8-12 ore **[AI]** Durata della terapia: HSV orolabiale: 5–10 giorni **[AII]** HSV genitale: 5-15 giorni **[AI]** Terapia di I scelta per le infezioni mucocutanee severe da HSV **Acyclovir** 5 mg/kg ev/8h **[AII]**	- **Valacyclovir** 1 g per os ogni 12 ore **[AI]** - **Famciclovir** 500 mg per os ogni 12 ore **[AI]** - **Acyclovir** 400 mg per os ogni 8-12 ore
Herpes zoster	**Terapia di I scelta**	**Note**
Non complicato	**Acyclovir** 800 mg 5 volte al giorno per os **[AII]** o **Famciclovir** 750 mg ogni 24 ore per os oppure 500 mg ogni 12 ore oppure 250 mg ogni 8 ore sempre per os e per 7 giorni **[AII]** o **Valacyclovir** 1g ogni 8 ore per os per 7 giorni **[AII]**	
Complicato	**Acyclovir** 10-12 mg/kg ev (infusione in un'ora) ogni 8 ore per 7-14 giorni **[AIII]**	Nei pazienti anziani la dose va ridotta a < 7,5 mg/kg. In caso di nefrotossicità e di miglioramento clinico si può utilizzare 5 mg/kg ogni 8 ore

Sifilide

La penicillina è il trattamento di scelta della sifilide in tutti gli stadi [AII] (Tabella 13). I pazienti con neurosifilide, se allergici alla penicillina, dovrebbero eseguire la desensibilizzazione e il trattamento con penicillina [BIII]. Alcuni autori suggeriscono che ceftriaxone per 10–14 giorni può essere un'alternativa accettabile [CIII] [65, 66]. La risposta alla terapia nella sifilide terziaria deve essere monitorata con VDRL o RPR a 6, 12, 18 e 24 mesi controllando che il titolo scenda di almeno quattro diluizioni. In caso di neurosifilide l'esame del liquor va ripetuto sei mesi dopo completamento della terapia.

Tabella 13 - Terapia della sifilide

Sifilide	**Terapia di prima scelta della fase precoce** (sifilide primaria, secondaria, latente-precoce) **Penicillina G benzatina** 2.4 milioni unità im x 1 **[AII]** **Terapia di prima scelta della malattia tardiva** (durata più di un anno o ignota , eseguire esame liquor per escludere neuro-sifilide) **Penicillina G benzatina** 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana x 3 settimane **[AIII]** **Terapia di prima scelta della sifilide cardiovascolare o gommosa** Escludere neurosifilide prima di somministrare penicillina G benzatina im 1 volta la settimana x 3 settimane **[AIII]** **Terapia di prima scelta della neurosifilide (inclusa malattia oculare)** Penicillina G, 18-24 milioni di unità/die ogni 6 ore ev o in infusione continua per 10–14 giorni **[AII]** ± penicillina G benzatina 2.4 milioni di unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia ev **[CIII]**	**Terapia alternativa della fase precoce** *Allergia alla penicillina:* **Doxiciclina** 100 mg per os ogni 12 ore per 14 giorni [**BIII]**; o **Ceftriaxone** 1 g im o ev/die per 8–10 giorni **[BIII]**; o **Azitromicina** 2 g per os dose singola **[CII]** **Terapia alternativa della sifilide latente tardiva senza interessamento neurologico** *Allergia alla penicillina:* **Doxiciclina** 100 mg per os ogni 12 ore per 28 giorni **[BIII]** **Terapia alternativa della neurosifilide** Penicillina G procaina 2.4 milioni unità/die + probenecid 500 mg per os ogni 6 ore per 10–14 giorni **[BII]** ± penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia con penicillina procaina **[CIII]**; *Allergia alla penicillina:* se non praticabile desensibilizzazione a penicillina **Ceftriaxone** 2 g im o ev/die per 10–14 giorni **[CIII]**	**Note** Per tutti gli stadi la penicillina è il farmaco migliore. I regimi alternativi non sono stati ben valutati nei pazienti HIV+ **[BIII].** La reazione di Jarisch-Herxheimer è una reazione acuta febbrile che può insorgere 24 ore dopo l'inizio della terapia per sifilide. In caso di allergia alla penicillina, la desensibilizzazione alla penicillina è il miglior approccio **[BIII].**

Leucoencefalite multifocale progressiva

Non esistono anti-virali specifici nei confronti del virus JC. Molti agenti farmacologici sono stati proposti e indagati, ma nessuno di questi si è dimostrato efficace. Solo il recupero immunologico è stato associato al controllo dell'infezione; pertanto, i pazienti cui è diagnosticata una PML e che non sono in terapia antiretrovirale devono iniziare la ART immediatamente [AII] [68, 69]. Sospendere la ART quando sono presenti sintomi di PML-IRIS non è raccomandato [CIII] [70]. L'utilizzo di steroidi ha dimostrato un possibile beneficio in caso di IRIS [BIII].

HIV E GRAVIDANZA

Introduzione

Il modificato scenario epidemiologico e terapeutico dell'infezione da HIV si riflette in ambito di gravidanza in una nuova progettualità familiare e nella possibilità di intraprendere in maggiore sicurezza una gravidanza, con un ridottissimo rischio di trasmissione dell'HIV da madre a figlio. In questo documento verranno brevemente riassunti i punti essenziali per una ottimale assistenza alla donna con HIV in gravidanza e al suo neonato, rimandando ad altre fonti per la descrizione dettagliata delle problematiche legate a infertilità e genitorialità in coppie con HIV e alla riproduzione assistita in coppie sierodiscordanti. Una gestione ottimale della gravidanza con HIV non è possibile senza un adeguato coordinamento tra le diverse figure sanitarie coinvolte in tutte le varie fasi del percorso.

La valutazione preconcezionale

Un'appropriata gestione della gravidanza nella donna con HIV si basa su un'identificazione precoce dell'infezione e sull'inserimento della donna in un percorso assistenziale, diagnostico e terapeutico adeguato. Per un'ottimale gestione della gravidanza nelle donne con HIV è essenziale che a tutte le donne in età fertile sia assicurato un facile accesso ai servizi di counselling e di assistenza preconcezionale [1].

Importanza della valutazione preconcezionale

Sebbene un tempestivo screening per HIV in gravidanza permetta la applicazione di tutte le misure preventive nei confronti della trasmissione verticale dell'HIV, una strategia di counselling e test in epoca preconcezionale rappresenta l'opzione ottimale per definire adeguatamente le scelte relative al concepimento e preparare adeguatamente una gravidanza nella donna con HIV.

Per la riduzione della trasmissione al partner maschile non infetto è consigliabile la tecnica di autoinseminazione previo accertamento della pervietà tubarica. L'uso della terapia antiretrovirale precoce attraverso la realizzazione di una efficace e stabile soppressione virologica nella donna HIV positiva potrebbe costituire un ulteriore approccio preventivo, anche alla luce dei dati dello studio HPTN 052 [2], che documenta una significativa riduzione del rischio di trasmissione sessuale di HIV a partner non infetto. La trasferibilità di tali risultati al di fuori di uno studio clinico deve ancora essere valutata, e le modalità ottimali di applicazione nella pratica clinica non sono ancora definite. Tali aspetti vanno ampiamente discussi con la coppia nell'ambito della discussione globale su HIV e gravidanza in occasione del counselling preconcezionale. Rimane ancora dibattuto l'uso della metodica del lavaggio seminale per ridurre le possibilità di superinfezione quando i partner siano entrambi HIV-positivi. I tempi attesi della curva di concepimento andrebbero discussi con la coppia avvisandoli della necessità di una eventuale rivalutazione della fertilità di coppia se non si è raggiunto un concepimento dopo 6-12 mesi di tentativi, e dopo sei mesi se la donna ha un'età maggiore di 35 anni.

Riproduzione medica assistita (RMA)

La coppia che accede deve sottoporsi a:

- ***Valutazione del profilo medico-infettivologico;***
- ***Valutazione del profilo riproduttivo;***
- ***Protezione del partner non infetto;***
- ***Riduzione o totale eliminazione del rischio di trasmettere il virus al neonato;***
- ***Valutazione del profilo psicologico e sociologico.***

Oltre a permettere di raccomandare il test alle donne con status HIV ignoto (ed al relativo partner) e di discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV, riproduzione e contraccezione, il counselling preconcezionale e le valutazioni prescrivibili in questa sede permettono di inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (compresa l'eventuale presenza di resistenze), identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza, informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo, prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, valutare e trattare patologie ginecologiche, prescrivere supplementi preconcezionali (acido folico), fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia,

l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ed infine impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità [3]. In questo ambito una nota a parte va fatta per l'infezione da HPV, data l'elevata frequenza nelle donne con HIV (almeno il doppio rispetto a quelle non infette), il più frequente riscontro di ceppi virali ad "alto rischio", di infezioni multiple, di tipi virali rari o nuovi. In caso di progetto di gravidanza o di gravidanza la donna deve essere sottoposta a Pap test (se non eseguito nei sei mesi precedenti), colposcopia e ricerca HPV test (se mai eseguiti nei controlli precedenti).

Particolare attenzione e sostegno meritano alcune popolazioni, come le adolescenti con HIV, caratterizzate da dinamiche psicosociali complesse e specifiche e dalla transizione dal contesto assistenziale pediatrico a quello multidisciplinare della donna adulta con HIV, e le donne di nazionalità straniera, fra le quali la percentuale di *counselling* preconcezionale e di infezione da HIV già nota prima della gravidanza risulta ancora inferiore rispetto alla media delle donne con HIV [4, 5].

Elementi della valutazione preconcezionale

- Raccomandare alle donne con status HIV ignoto il test HIV ed incoraggiare un test simultaneo nel partner;
- In caso di nuova diagnosi materna indirizzare al test figli precedenti mai testati per HIV;
- Informare la donna con HIV della possibilità e dei rischi legati ad una sovra infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;
- Discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV (con particolare riferimento alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto e alla trasmissione verticale)
- Discutere aspetti legati a malattie sessualmente trasmissibili (MST), riproduzione e contraccezione;
- Inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (incluse infezioni opportunistiche, relativa profilassi e trattamento, ed eventuale presenza di resistenze);
- Identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza;
- Informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo;
- Prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, infezioni genitourinarie e MST;
- Valutare e trattare patologie ginecologiche (vedi sopra per HPV);
- Proporre vaccinazione se non protetta nei confronti di rosolia e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma;
- Prescrivere supplementi periconcezionali (es. acido folico);
- Fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia, l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza;
- Impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità.

La valutazione iniziale

Anche in Italia, come in altri paesi, meno della metà delle gravidanze fra le donne con HIV risultano pianificate [5]. Per le donne con infezione da HIV già nota in età fertile, è quindi essenziale che l'infettivologo curante sia parte attiva nel favorire e promuovere lo svolgimento di un counselling preconcezionale e l'inserimento della donna in un processo di assistenza adeguato alle varie esigenze della donna nelle diverse fasi della vita riproduttiva.

Importanza di una collaborazione interdisciplinare

In caso di gravidanza, è essenziale che si instauri fin dalle fasi precoci una adeguata collaborazione e comunicazione fra ostetrico e infettivologo, allo scopo di garantire una cura medica ottimale.
L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV dovrebbe essere prestata da un gruppo multidisciplinare che oltre a infettivologo, ostetrico e pediatra dovrebbe avvalersi, al bisogno, di altre figure quali interprete/mediatore culturale, psicologo, assistente sociale, con l'eventuale supporto di membri di associazioni delle persone con HIV.

La valutazione infettivologica ad inizio di gravidanza deve comprendere gli esami standard previsti in caso di gravidanza più, per quanto riguarda l'HIV, la conta CD4+ (da valutare clinicamente anche in relazione al livello più basso raggiunto in precedenza), la quantificazione dell'HIV-RNA, ed un test di resistenza se non

sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento. Il regime da impostare andrà definito sulla base della storia clinica e terapeutica, dei risultati delle indagini relative a CD4+, RNA e resistenza, della presenza di coinfezioni o della necessità di svolgere profilassi per altre infezioni opportunistiche (es. PCP, MAC), e dei rischi di teratogenicità, anche in relazione all'età gestazionale all'inizio del trattamento. Il regime andrà poi discusso con la donna, alla quale dovranno essere chiaramente presentati, insieme agli aspetti generali di modalità del trattamento, all'importanza dell'aderenza al trattamento ed ai potenziali effetti collaterali, anche gli obiettivi, i rischi e benefici specifici del trattamento antiretrovirale in gravidanza e un adeguato riassunto dello stato delle conoscenze disponibili su eventuali tossicità materne, teratogenicità e potenziali conseguenze a lungo termine nei neonati esposti.

Elementi della valutazione "infettivologica" ad inizio di gravidanza

- ***Stadiazione clinica HIV;***
- ***Stadiazione di HIV mediante conta dei CD4+ e quantificazione dell'HIV-RNA;***
- ***Esecuzione test di resistenza, se non sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento;***
- ***Valutazione di coinfezioni (es. HBV, HCV), infezioni genitourinarie, MST (in particolare sifilide) e stato di immunità per infezioni associate a patologie connatali (rosolia, toxoplasmosi, infezione da CMV,ecc).***

Elementi della valutazione ostetrica ad inizio di gravidanza (in aggiunta a quanto sopra)

- ***Supplementazione di acido folico fino alla 12 settimana (se non già in atto);***
- ***Ricerca di Chlamydia e Mycoplasma su tampone cervicale;***
- ***Pap test e colposcopia ed eventuale HPV test (se non effettuati in epoca preconcezionale)***
- ***Informazioni comportamentali per evitare di contrarre Toxoplasma (se sierologia negativa);***
- ***Consulenza per la diagnosi prenatale (proporre test non invasivi e discutere di test invasivi se la donna ha un'età maggiore di 35 anni).***

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

In assenza di interventi preventivi, il tasso di trasmissione verticale dell'HIV è di circa il 20%, con la maggior parte delle infezioni che avvengono al momento del passaggio nel canale del parto. Nei paesi sviluppati ed in presenza delle adeguate misure preventive il tasso di trasmissione è inferiore al 2-3%. Un alto livello di viremia ed una bassa conta linfocitaria rimangono i più importanti fattori di rischio, ma non esiste una soglia di carica virale al di sotto della quale si possa escludere la trasmissione dell'infezione [6].

La terapia antiretrovirale agisce riducendo la carica virale materna *prepartum* e al parto e quindi l'esposizione neonatale al virus. Per i farmaci in grado di raggiungere il neonato attraverso la barriera placentare la terapia antiretrovirale determina inoltre una profilassi che può essere definita "pre-esposizione" in relazione all'esposizione del neonato in occasione del parto, che potrebbe avvenire sia attraverso possibili microtrasfusioni madre-neonato legate alle contrazioni uterine durante il travaglio e il parto, sia per esposizione diretta al virus durante i contatti con il sangue materno durante il parto.

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto è apparsa in grado di ridurre il rischio di trasmissione anche con livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto [7, 8]. Per questi motivi, in gravidanza ***si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile*** **[AI]**.

Aspetti generali del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Alcuni aspetti della terapia antiretrovirale in gravidanza rimangono non chiariti per la difficoltà di condurre studi clinici randomizzati in questo ambito e per la difficoltà di rispondere a quesiti clinici particolari attraverso studi clinici sia randomizzati che osservazionali. In particolare, non sono disponibili evidenze che indichino quale sia l'epoca ottimale per iniziare il trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione propria al trattamento, quali farmaci e regimi in corso al concepimento sia sicuro

continuare durante la gravidanza, e quale sia l'impatto in termini di sopravvivenza a lungo termine della terapia antiretrovirale in gravidanza [9].

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

***L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna antepartum ed intrapartum e sulla profilassi antiretrovirale al neonato* [AI]. *Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA* [AI]. *Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico* [AII].**

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione personale alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione.

Scenari terapeutici principali

***Le gravide che presentano indicazione personale al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza* [AI]. *Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile* [AII].**

Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale* [AII] *[10-12].

Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza (presenza o meno di indicazione materna al trattamento in aggiunta alla profilassi contro la trasmissione al neonato), l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la dimostrata maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale [AI] [11].

La gravidanza è caratterizzata da importanti cambiamenti fisiologici che intervengono a vari livelli nell'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e la eliminazione dei farmaci. Ridotti livelli plasmatici di farmaci sono stati riportati da vari autori in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, e soprattutto per gli inibitori della proteasi, che mostrano maggiore variabilità rispetto a NRTI e NNRTI [13-16].

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

In generale, il monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco (TDM) non è raccomandato in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma andrebbe considerato in situazioni particolari (es.: patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, farmaci o regimi particolari richiesti da indicazione materna per i quali non si dispone di dati in corso di gravidanza, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, necessità di definire precisamente i livelli in relazione alla presenza di resistenza o fallimento, ecc.)* [CIII]. *Nonostante per alcuni farmaci sia stata riportata una riduzione dei livelli plasmatici in gravidanza, le evidenze che questa ridotta esposizione abbia conseguenze negative in termini di efficacia sono modeste, particolarmente quando siano utilizzati inibitori della proteasi associati a ritonavir. Per questa classe di farmaci, situazioni terapeutiche particolari in cui considerare monitoraggio dei livelli plasmatici, anche in funzione della situazione di carica virale, sono la somministrazione combinata di atazanavir e tenofovir e l'uso di darunavir in regime di monosomministrazione [17-18]. In generale, per la gestione di tale problematica, di interesse e complessità crescente si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Monitoraggio virologico in gravidanza: carica virale e resistenza

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione [19-21]. E' quindi particolarmente importante ottenere una soppressione

stabile della carica virale nelle donne che sono già in terapia e pianificano una gravidanza **[BIII],** ***mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza, e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza*** **[AII].**

Il monitoraggio della carica virale può essere svolto ogni due-tre mesi nelle donne in terapia stabile e con HIV non rilevabile all'ingresso, mentre nelle donne che iniziano il trattamento o che vanno incontro a sue modificazioni in gravidanza è opportuno monitorare più strettamente l'andamento della risposta al trattamento. In tutte le donne è comunque raccomandabile l'esecuzione di una valutazione dell'HIV-RNA intorno alle 34-36 settimane di gestazione.

Fallimento terapeutico

In presenza di fallimento terapeutico virologico occorre modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata allo scopo di garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. A questo scopo è fortemente raccomandato lo svolgimento di un test di resistenza per guidare la scelta del trattamento **[AI].**

Svolgimento del test di resistenza

L'esecuzione di un test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento **[AIII]** ***ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato e carica virale adeguata al suo svolgimento*** **[AI].** ***L'esecuzione del test dovrebbe essere tempestiva, e l'epoca ottimale di svolgimento per definire il trattamento in gravidanza è quella preconcezionale. Laddove i tempi fra l'inizio del trattamento e la data stimata del parto siano limitati (es. per diagnosi o accesso tardivi) è preferibile avviare empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali aggiustamenti basati sui risultati del test di resistenza*** **[BIII].**

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

Idealmente, il regime in atto al concepimento dovrebbe essere stato selezionato in epoca preconcezionale secondo criteri che ne assicurino la sicurezza d'uso in gravidanza, in maniera tale che non sia necessario modificarlo o interromperlo nelle prime settimane di gestazione per motivi di sicurezza. Nel prescrivere alle donne in età fertile di farmaci potenzialmente teratogeni (es. efavirenz) o di altri regimi o farmaci caratterizzati da un profilo di tossicità che determina un potenziale rischio aggiuntivo di tossicità in gravidanza (es. acidosi lattica, epatotossicità, diabete), occorre considerare la possibilità di una gravidanza non pianificata e valutare individualmente il rischio/beneficio in relazione alla possibilità di una gravidanza non pianificata. Nelle donne in trattamento antiretrovirale in cui insorga una gravidanza non pianificata, il regime andrà rivalutato il più precocemente possibile in funzione della sua sicurezza d'uso in gravidanza [AII]. Le donne che si trovano all'inizio di gravidanza con regimi basati su nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale soppressa possono (indipendentemente dal livello di CD4+) proseguire il regime in corso monitorando con attenzione l'eventuale sviluppo di tossicità [AIII].

Terapia antiretrovirale in donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza

Scelta del regime di trattamento
Qualora esista indicazione materna al trattamento, il trattamento andrà iniziato il prima possibile, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione di farmaci che abbia i migliori presupposti di sicurezza ed efficacia in gravidanza. La scelta del regime dovrà tenere conto, oltre ai presupposti di sicurezza, di ulteriori fattori quali aderenza/convenienza, patologie concomitanti presenti, interazioni farmacologiche, peculiarità della farmacocinetica in gravidanza, caratteristiche di passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa **[AII].**

Qualora l'indicazione al trattamento sia costituita dalla sola profilassi della trasmissione verticale, è possibile considerare e discutere con la donna l'inizio del trattamento dopo il primo trimestre, ma occorre considerare che in assenza di trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni intrauterine *antepartum*.

Epoca di inizio del trattamento
Non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, indicare un'epoca ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione personale al trattamento [9], ma in ambito di

***regimi HAART una più lunga durata di terapia è risultata indipendentemente associata a ridotto rischio di trasmissione [22]. L'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza, considerando la possibilità che la durata della gravidanza sia ridotta per l'insorgenza di parto pretermine e l'osservazione che il tempo necessario alla realizzazione di una soppressione virale completa è dipendente dal livello iniziale di carica virale materna [23]. Iniziare il trattamento all'inizio del secondo trimestre è una opzione raccomandabile in generale per ottenere i maggiori presupposti di efficacia* [BIII]*, ma l'epoca programmata per l'inizio non dovrà comunque andare oltre le 26 settimane nelle donne con carica virale inferiore a 10000 copie/ml ed oltre le 20 settimane nelle donne con carica virale superiore a 10000 copie/ml* [AII]. *Sebbene manchino studi specifici, l'inizio del trattamento nel primo trimestre potrebbe avere efficacia aggiuntiva sulla piccola quota di casi di trasmissione che si verifica precocemente in utero. Nelle donne che si presentano oltre le 26 settimane, il trattamento andrà iniziato immediatamente* [AII].**

Potenza del regime

In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti [AI]. ***Nel caso (infrequente) di donne che presentano carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti.***

Interruzione del trattamento

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave [AIII]. ***Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI, analoghi non nucleosidici), è raccomandabile, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti, sospendere per primi questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI.***

Orientativamente, la prosecuzione degli altri farmaci deve essere mantenuta per un minimo di 7 giorni [AII], ma secondo alcuni esperti, considerata la notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione [24-25], possono essere necessarie code terapeutiche più prolungate per prevenire lo sviluppo di resistenze (fino a 21-30 gg) [CIII]. Recenti dati nazionali, anche se relativi ad un numero limitato di casi di trasmissione e a terapie non esclusivamente HAART ma comprendenti anche mono (10.6%) e bi-terapie (20.0%), suggeriscono che lo svolgimento di interruzioni del trattamento in gravidanza possano costituire un significativo fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale dell'infezione [26].

Modifica del trattamento entro il primo trimestre per motivi di sicurezza

Le modifiche del trattamento in gravidanza possono favorire il mancato raggiungimento di carica virale non rilevabile a termine di gravidanza [27], con possibili implicazioni negative in termini di rischio di trasmissione verticale, possibilità di svolgimento del parto vaginale, e sviluppo di resistenze.

In questo contesto, l'eventuale decisione di modificare per esclusive ragioni di sicurezza il trattamento antiretrovirale durante la fase dell'organogenesi (primo trimestre) a favore di farmaci caratterizzati da maggiore esperienza d'uso in gravidanza e basso rischio malformativo complessivo dovrà tenere conto dell'epoca gestazionale in relazione allo sviluppo di difetti specifici, della situazione di carica virale, e delle implicazioni del cambio di regime su potenza, farmacocinetica ed aderenza. La continuazione di un regime completamente soppressivo in corso (carica virale non rilevabile) può essere considerata se i presupposti di efficacia di un eventuale nuovo regime sono inferiori a quello in atto ed il regime in corso si basa su farmaci con rischio malformativo complessivo non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry [CII]. Per quei farmaci per i quali studi sull'animale hanno identificato un rischio di difetti specifici, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico. Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo il calcolo del rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile.

Nella valutazione ostetrico-ginecologica della madre con HIV si devono tenere in considerazione i diversi fattori ostetrici potenzialmente in grado di aumentare il rischio di trasmissione del virus HIV dalla madre al neonato (prematurità, rottura delle membrane da più di 4 ore, infezioni del basso tratto genitale e corioamniositi, via del parto, episiotomia e lacerazioni in corso di parto per via vaginale) ed il rischio di effetti avversi della terapia sulla donna, feto e neonato. Oltre alla valutazione TORCH (toxo + rosolia + citomegalovirus + herpes 1-2) ed agli esami di benessere materno da effettuarsi secondo le linee guida per la gravidanza nazionali, è inoltre importante riuscire ad identificare quelle donne che, indipendentemente dall'infezione da HIV, presentano un rischio di parto prematuro. Si consiglia pertanto la identificazione dei fattori di rischio di parto prematuro secondo gli score in uso, la valutazione di infezioni del tratto genitale nel primo trimestre, da ripetersi all'inizio del terzo trimestre, e la valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, da ripetere in epoca successiva su indicazione clinica.

Visto il ruolo delle infezioni genitali nella prematurità e il particolare rischio di parto prematuro nelle gravide con HIV, è essenziale una adeguata prevenzione delle infezioni genitali. Nel caso di evidenza di infezione, si consiglia il trattamento secondo le linee guida per la popolazione generale.

La citologia cervicale per la prevenzione del cervicocarcinoma dovrebbe sempre essere effettuata ad inizio gravidanza, come per la popolazione generale. Dati i rischi specifici che questa popolazione presenta si consiglia l'esecuzione degli esami per il riconoscimento della presenza di HPV, ed eventualmente la caratterizzazione genotipica per l'eventuale identificazione di genotipi ad alto rischio. Se il risultato dello screening suggerisse un approfondimento diagnostico, si effettuerà la colposcopia durante la gravidanza, rimandando invece l'eventuale trattamento delle lesioni all'epoca postpartum, a parte ovviamente i casi di carcinoma invasivo che necessitano di trattamento immediato.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale precoce va proposto alla donna l'uso di test altamente sensibili non invasivi per la diagnosi di anomalie cromosomiche (esame combinato di translucenza nucale e analiti placentari) da effettuarsi tra le 11 e le 13 settimane di gravidanza..
Se la donna ha un'età maggiore di 35 anni, va discussa la possibilità di effettuare test invasivi: in passato le procedure invasive prenatali sono state associate con un aumento del rischio di trasmissione verticale dell'HIV, ma con l'uso dei regimi antiretrovirali combinati questi dati non sono stati confermati. Qualora si effettui l'amniocentesi è importante assicurarsi di non attraversare la placenta con l'ago mentre si effettua il prelievo. E' comunque raccomandabile svolgere la procedura in una situazione di controllo ottimale della replicazione virale. In caso di necessità di copertura antiretrovirale per donne non ancora in trattamento, è consigliabile selezionare un regime terapeutico contenente farmaci ad elevato passaggio transplacentare.

Nonostante l'esposizione fetale ai farmaci in utero non sembri aumentare significativamente il rischio di teratogenicità, si raccomanda l'esecuzione di almeno un esame di secondo livello ecografico a venti settimane ("*anomaly scan*") oltre alla comune routine ecografica.

Alcune complicanze della gravidanza, come la sindrome HELLP e la steatosi epatica acuta, presentano segni e sintomi poco differenziabili dagli effetti degli analoghi nucleosidici che possono associarsi a tossicità mitocondriale (neuropatia, pancreatite, acidosi lattica e steatosi epatica). In passato è stato riportato in letteratura un aumento di incidenza di diabete gestazionale nelle gravide in terapia con inibitori delle proteasi, attualmente discusso [28-31]. Ancora non ben definito è anche il ruolo dei regimi di combinazione nell'aumentare il rischio di preeclampsia. Sebbene l'impatto della terapia antiretrovirale sul parto prematuro sia tuttora discusso, negli ultimi anni si sono aggiunte nuove evidenze a favore di un ruolo significativo della terapia antiretrovirale di combinazione, sia con NNRTI, ma soprattutto con inibitori della proteasi associati a ritonavir, nell'indurre parto pretermine. [32-41].

Placenta previa ed abruptio placentae potrebbero aumentare il rischio di infezione fetale con HIV. Per quanto riguarda la gestione della paziente con placenta previa, è importante tenere in considerazione sia i rischi di prematurità e di infezione neonatale, sia i rischi materni.

La donna con HIV che si presenta in travaglio pretermine deve essere valutata in base all'epoca gestazionale ed allo stato delle membrane. Da un punto di vista ostetrico, se l'epoca gestazionale è < 34 settimane e le membrane sono intatte, oltre alla valutazione di eventuali infezioni del tratto genitale, andrebbe eseguita la

stimolazione della maturazione polmonare con due dosi intramuscolari di 12 mg di betametasone a distanza di 24 ore. Una terapia tocolitica per ritardare l'espletamento del parto oltre le 48 ore può essere considerata opportuna in questo particolare gruppo di pazienti, dove oggetto della prevenzione non è solo la prematurità lieve ma anche il rischio di trasmissione verticale del virus. Se la donna si presenta con rottura delle membrane e settimana gestazionale >34 andrebbe considerato l'espletamento del parto con taglio cesareo d'urgenza, proprio laddove l'atteggiamento nella popolazione generale sarebbe di attesa.

Considerazioni sul rapporto rischio-beneficio e sulla sicurezza d'uso di farmaci antiretrovirali particolari in gravidanza

Analoghi Nucleosidici (NRTI)

Zidovudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Lamivudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. Come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, elevato passaggio transplacentare, e buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Emtricitabina	Considerato fra gli NRTI se occorre iniziare terapia in gravidanza una scelta alternativa rispetto alla lamivudina, per la quale si hanno più ampie informazioni. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Tenofovir	I dati disponibili sulla sicurezza d'uso in gravidanza del tenofovir sono in aumento, e non indicano un rischio complessivo di malformazioni superiore a quello degli altri antiretrovirali. Il profilo di tossicità del farmaco indicherebbe un potenziale rischio di alterazioni nella formazione di osso nel feto e di nefrotossicità in gravidanza. In studi preliminari di dimensioni limitate non si sono osservati effetti significativi di questo tipo. Qualora impiegato, è raccomandato un attento monitoraggio della funzionalità renale. Data la limitatezza di dati a lungo termine sui neonati esposti, è da considerare NRTI alternativo se si deve iniziare terapia in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Per la sua attività su HBV, in gravidanza ha rapporto rischio-beneficio più favorevole nelle donne con coinfezione da HBV che necessitano di trattamento per HIV o per HBV, in associazione a nucleosidi attivi sull'HBV (lamivudina o emtricitabina). Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Didanosina	Considerato fra gli NRTI farmaco di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. I dati *dell'Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR, che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), indicano fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un lieve aumento di difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern particolare di difetti. Sulla base dell'attuale percentuale di difetti congeniti in neonati con esposizione alla didanosina nel primo trimestre nell'APR (4.6%), e della mancata evidenza di un pattern di difetti, è incerto se tale aumento rappresenti un reale segnale di un aumentato rischio malformativo. L'associazione con stavudina va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche.
Abacavir	Possibile rischio di reazioni da ipersensibilità in soggetti predisposti su base genetica (HLA-B*5701). Rappresenta fra gli NRTI una scelta alternativa ma accettabile, sulla base di considerazioni individualizzate, se occorre iniziare terapia in gravidanza. Regimi a 3 nucleosidi contenenti abacavir hanno mostrato minore efficacia rispetto a regimi basati su NNRTI o IP e andrebbero quindi evitati in presenza di alternative più efficaci e nel caso di elevata carica virale iniziale (>100.000 copie/ml). Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Stavudina	NRTI di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'associazione con didanosina in gravidanza va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche. La stavudina non va associata

	a zidovudina per antagonismo farmacologico.

Analoghi Non Nucleosidici (NNRTI)

Efavirenz	L'uso di efavirenz è stato associato ad un rischio malformativo in studi sulle scimmie, e casi sporadici di difetti del tubo neurale sono stati descritti in neonati esposti ad efavirenz durante il primo trimestre. Recenti studi di metanalisi e i dati dei registri di sorveglianza non indicano per l'esposizione ad EFV nel primo trimestre di gravidanza un rischio complessivo di difetti congeniti significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui potenziali rischi connessi al suo uso in gravidanza, e di utilizzare farmaci alternativi nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle con mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati ed in quelle che iniziano terapia antiretrovirale prima che siano trascorse sei settimane dal concepimento (8ª settimana di gravidanza) [AIII]. Nelle donne in cui si verifica gravidanza in corso di trattamento con EFV, una eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà tenere conto della lunga emivita del farmaco ed essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico,considerando che la chiusura del tubo neurale avviene entro la quinta-sesta settimana dal concepimento. Qualora il farmaco sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, si sia superata la sesta settimana dal concepimento (8° settimana di gravidanza) e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Nevirapina	Sul rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza esistono informazioni non del tutto univoche. In donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4+ superiori a 250 cellule/µL è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza *rash* associato, anche pericolosa per la vita o fatale. Questo aumentato rischio di epatotossicità in presenza di CD4+ > 250 cellule/µL non è stato riscontrato in tutti gli studi su donne HIV-positive in gravidanza, e dati da coorti multicentriche non hanno confermato la presenza di un aumentato rischio di epatotossicità in gravidanza fra le donne che ricevevano NVP rispetto a quelle che ricevevano altra ART, indicando però che le donne con HIV in gravidanza che ricevevano ART erano a rischio significativamente più elevato di epatotossicità rispetto a donne non gravide. Sebbene i dati siano controversi, occorre considerare nella valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso di nevirapina in gravidanza un possibile aumentato rischio di epatotossicità anche grave in donne con livelli di CD4 superiori a 250 cellule/µL, particolarmente se iniziano la nevirapina in gravidanza, e che la gravidanza di per se aumenta il rischio di sviluppare epatotossicità in corso di trattamento antiretrovirale. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata, indipendentemente dal livello di cellule CD4.
Etravirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Rilpivirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori della Proteasi (IP)

Lopinavir/r	IP di prima scelta in gravidanza. Il lopinavir è fra i vari inibitori della proteasi, quello per cui sono disponibili maggiori informazioni, che complessivamente delineano un favorevole bilancio fra potenza e sicurezza di uso in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Atazanavir	Considerare fra gli IP come una possibile scelta alternativa se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'esposizione ad atazanavir in gravidanza è in aumento, ed il rischio malformativo non appare significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Da associare comunque a ritonavir. Possibili ridotti livelli plasmatici nel secondo e terzo trimestre, particolarmente se associato a tenofovir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.
Saquinavir	Disponibili dati preliminari di buona tollerabilità in gravidanza ma nel complesso le informazioni sull'uso in gravidanza sono più limitate rispetto a lopinavir ed atazanavir. Da associare a ritonavir.
Fosamprenavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Tipranavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Darunavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Nelfinavir	Il farmaco è stato fino al 2007 uno degli inibitori della proteasi di più comune utilizzo, dimostrando un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Fra il 2007 ed il 2008 è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità. Per l'uso in gravidanza, occorre considerare che in studi clinici nell'adulto al di fuori della gravidanza il suo uso in regimi di combinazione è apparso caratterizzato da tassi di risposta inferiore a quelli ottenibili con regimi basati su LPV/r.
Indinavir	Da usare solo in assenza di alternative terapeutiche, e associato con ritonavir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.

Inibitori HIV di altre classi

Raltegravir	Sebbene non esistano informazioni sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza, il farmaco, per le sue caratteristiche di rapida dinamica di abbattimento della carica virale, potrebbe essere potenzialmente utile in situazioni di alta carica virale al termine di gravidanza, laddove è necessario ridurre rapidamente la viremia in prossimità del parto.
Maraviroc	Non esistono informazioni sul suo uso in gravidanza.
Enfuvirtide	Esistono limitate informazioni sul suo uso in gravidanza. Il farmaco non appare in grado di attraversare la placenta ed è stato recentemente usato in casi sporadici al termine di gravidanza per ridurre la carica virale in prossimità del parto, soprattutto in presenza di virus multiresistente; tuttavia, non sempre è apparso in grado di prevenire la trasmissione.

Situazioni particolari potenzialmente associate all'uso di inibitori della proteasi:

Alterazioni metaboliche	Il loro uso è stato associato, al di fuori della gravidanza, a vari gradi di alterazione del metabolismo glucidico. Il loro ruolo nel determinare un rischio aggiuntivo in gravidanza di alterata tolleranza al glucosio o diabete è controverso, dal momento che alcuni studi non hanno mostrato differenze fra donne in trattamento con regimi comprendenti o meno inibitori della proteasi.
Riduzione dei livelli plasmatici	Da un punto di vista farmacocinetico, per tutti i farmaci di questa classe è possibile che si verifichino riduzioni dei livelli plasmatici durante la gravidanza, e per tutti i farmaci (salvo che per il nelfinavir, peraltro di uso non attuale) è raccomandata l'associazione con ritonavir a basse dosi come booster farmacologico.

Il rischio malformativo

La principale casistica sui difetti congeniti fra neonati con esposizione prenatale ai farmaci antiretrovirali è quella dell'*Antiretroviral Pregnancy Registry*, che raccoglie circa 1500 segnalazioni di gravidanze con HIV per anno, prevalentemente (80% circa) dagli Stati Uniti [42]. Sulla base di oltre 5700 segnalazioni prospettiche con esposizione agli antiretrovirali in gravidanza nel primo trimestre, la prevalenza di difetti congeniti per 100 nati vivi è risultata del 2,9% (IC 95%: 2,5-3,4). Tale percentuale era simile a quella osservata per l'esposizione agli antiretrovirali nel secondo o terzo trimestre (2,8%), a quella osservata sull'intera popolazione di oltre 13500 neonati esposti in una qualsiasi epoca della gravidanza ad un trattamento antiretrovirale (2,8%, IC 95%: 2,6-3,1), ed a quella della popolazione generale secondo il sistema di sorveglianza CDC (2,72, IC 95% 2,68-2,76). La percentuale di difetti per i singoli farmaci era compresa fra 2,1% (indinavir e atazanavir, IC95% rispettivamente 0,8-4,5 e 1,1-3,6) e 4,6% (didanosina, IC95% 2.8-7.2). Il numero di casi osservati con esposizione nel primo trimestre era sufficiente ad escludere per abacavir, atazanavir, efavirenz, emtricitabina, indinavir, lopinavir, nevirapina, stavudina e tenofovir un aumento superiore a due volte del rischio complessivo di difetti congeniti, e per lamivudina, zidovudina e ritonavir un aumento superiore a una volta e mezzo del rischio complessivo di difetti congeniti e un aumento superiore a due volte del rischio di difetti congeniti cardiovascolari e genitourinari [42]. Fra i neonati esposti a didanosina o a nelfinavir nel primo trimestre di gestazione i dati indicano un modesto aumento di difetti congeniti rispetto al 2,8% della popolazione generale (didanosina 4,6%, IC95% 2,8-7,2, nelfinavir 3,8%, IC95% 2,8-5,1), di incerto significato e senza alcun pattern particolare di difetti. Complessivamente, i dati disponibili non indicano quindi un aumento apparente del rischio malformativo complessivo per

l'esposizione agli antiretrovirali in gravidanza, e hanno permesso di escludere un aumento superiore a due volte di questo rischio per la maggior parte degli antiretrovirali di uso comune.

Situazioni terapeutiche particolari

In gravidanza possono presentarsi situazioni particolari derivanti dalle particolari esigenze del trattamento. Nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, appare preferibile iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento [BIII].

Nelle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un occasione di una precedente gravidanza, potrebbero essersi selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto.

In caso di presenza di coinfezioni da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza [AIII] e la ribavirina è controindicata [AII], e per i nuovi agenti inibitori dell'HCV non esiste alcuna informazione sull'uso in gravidanza. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di due NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel postpartum, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel postpartum. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento per tutte le donne durante la somministrazione dei farmaci in gravidanza, all'inizio del trattamento in donne con bassi CD4 per la possibilità di riacutizzazione dell'HBV o dell'HCV legata all'immunoricostituzione, e nel postpartum in caso di sospensione [AIII].

In caso di mancato raggiungimento di soppressione virale completa (HIV-RNA non rilevabile) al controllo della 34-36[a] settimana, è raccomandata una verifica di aderenza e di potenziali interazioni, considerando individualmente, anche sulla base dell'epoca gestazionale in cui il trattamento è stato iniziato e di eventuali informazioni di resistenza e di TDM, la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento [AIII]. La modalità consigliata per il parto in presenza di carica virale rilevabile è il cesareo elettivo.

Ripetizione del test HIV in donne con test negativo nel primo trimestre

Le donne con un primo test HIV negativo all'inizio della gravidanza dovrebbero ripetere il test HIV al terzo trimestre (CIII) (ad ogni trimestre se il partner è sieropositivo), in un'epoca non troppo vicina alla data presunta per il parto, per garantire una adeguata soppressione virale mediante terapia di combinazione in caso di test positivo. Nella donna con test HIV negativi in gravidanza attenzione dovrà essere rivolta anche al periodo dell'allattamento, per la possibilità di sieroconversione postpartum e di trasmissione attraverso il latte materno. In caso di sospetto clinico di sieroconversione, gli esami diagnostici vanno eseguiti il più rapidamente possibile.

Donne che si presentano in prossimità del parto

Un test HIV, anche considerando il ricorso a test rapidi, dovrebbe essere sempre proposto nelle donne che si presentano tardivamente con status HIV ignoto per implementare in caso di positività le misure preventive possibili secondo l'epoca di presentazione (terapia *antepartum, intrapartum* o profilassi neonatale). La scelta del regime *intrapartum* nel caso in cui non sia stata svolta alcuna terapia *antepartum* dovrà includere comunque zidovudina ev per la sua rapidità di azione, ed il parto andrà espletato tramite taglio cesareo. In questa particolare situazione la aggiunta per os di altri farmaci in regimi di combinazione (considerando ad

es. raltegravir) può aumentare l'efficacia del regime, ma occorre evitare il rischio di selezione di ceppi resistenti. Un eventuale uso di nevirapina al parto in dose singola andrebbe quindi considerato solo in associazione con altri nucleosidici continuati per un periodo di almeno una settimana nel *postpartum*.

Modalità del parto

L'espletamento del parto a 38 settimane di gestazione mediante taglio cesareo elettivo, cioè in assenza di attività contrattile e con membrane integre, è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Indipendentemente dalle considerazioni ostetriche a termine di gravidanza, l'espletamento del parto mediante cesareo elettivo è sempre raccomandato in presenza di carica virale rilevabile. Le attuali linee guida fissano, sulla base dell'opinione di esperti, a 1000 copie/mL di HIV-RNA (*Public Health Service Task Force* americana per l'uso dei farmaci antiretrovirali nelle donne con HIV in gravidanza) [3], a 400 copie/mL (linee guida BHIVA [43]) ed a 50 copie/mL (linee guida EACS) [44] la soglia di carica virale oltre la quale il parto cesareo è raccomandato. In assenza di dati clinici di confronto fra queste strategie ed in considerazione del profilo rischio/beneficio del taglio cesareo nella gravida con HIV, si ritiene preferibile raccomandare la soluzione maggiormente tutelativa per il neonato in termini di trasmissione, fissando al livello minimo di rilevabilità dell'RNA (50 copie/mL) la soglia al di sopra della quale il taglio cesareo è comunque raccomandato. Per le donne con carica virale non rilevabile, soprattutto ai livelli attuali di soglia della rilevabilità dell'HIV-RNA plasmatico, non esistono dati conclusivi riguardo al beneficio del parto cesareo, anche in funzione del basso numero dei casi di trasmissione che si osservano in presenza di carica virale non rilevabile. Il parto cesareo elettivo rispetto al parto vaginale o cesareo di emergenza è risultato ridurre significativamente il tasso di trasmissione anche fra donne con carica virale inferiore a 400 copie/mL, ma tale differenza non risultava più significativa dopo aggiustamento per lo svolgimento di terapia antiretrovirale, ed il numero di casi di trasmissione era limitato [45].

Sebbene nelle donne con HIV il taglio cesareo comporti rispetto al parto vaginale un rischio lievemente aumentato di complicanze, principalmente infettive, e soprattutto a carico delle donne con malattia più avanzata e maggiore immunodeficienza [46-47], queste complicanze sono apparse di frequenza e gravità tali da far tuttora mantenere il bilancio rischio/beneficio fortemente a favore del parto cesareo in virtù dei suoi effetti preventivi sulla trasmissione verticale.
Le situazioni cliniche in cui vi è incertezza circa la sua efficacia sono:

- Travaglio iniziato o membrane rotte .
- Carica virale bassa o non rilevabile: studi osservazionali suggeriscono una riduzione del rischio di trasmissione con il cesareo elettivo anche in presenza di carica virale bassa, mentre non ci sono dati su eventuali differenze di trasmissione fra donne con carica virale non rilevabile (<50 copie/mL) in funzione dello svolgimento o meno di taglio cesareo.

Si ritiene che i possibili benefici nei confronti della trasmissione dell'HIV si riducano progressivamente con la durata dell'intervallo intercorso fra rottura delle membrane e cesareo. In caso di parto per via vaginale è importante evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale.
Si consiglia una terapia antibiotica profilattica perioperativa in caso di taglio cesareo, in caso di rottura prematura delle membrane e profilattica in caso di parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.

Terapia aggiuntiva intrapartum

La somministrazione di zidovudina ev *intrapartum* in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandata, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato capacità di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale [AI] [7, 8, 48,49]. La somministrazione ev. *intrapartum* potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione al suo utilizzo [AII]. E' invece incerto se la zidovudina ev. *intrapartum* possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto. All'inizio della somministrazione ev (raccomandabile da tre ore prima del parto laddove possibile) la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione *antepartum* secondo gli orari previsti, per

quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo [50-51], qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina ev [AII].

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non appare raccomandabile in quanto non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione [12] e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre, riducendo la successiva risposta alla terapia [AI] [52].
Per la donna che si presenta in travaglio senza alcuna terapia antiretrovirale, può essere considerata oltre alla somministrazione raccomandata di zidovudina in infusione ev anche la aggiunta di altri farmaci [BII]. In questo caso si dovrà cercare attraverso le scelte terapeutiche di ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti (selezionando regimi adeguati per potenza/barriera genetica o utilizzando adeguate code terapeutiche per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza come la nevirapina a dose singola) [AII].

Assistenza materna nel postpartum

La modalità ottimale di assistenza nel *postpartum* è quella che prevede un approccio multidisciplinare e coordinato, pianificato e discusso prima del parto, e che affronti il più organicamente possibile le complesse esigenze della mutata situazione della donna con HIV. I servizi coinvolti, oltre a quelli specialistici di infettivologia, ostetricia e pediatria, comprendono quelli sociali di sostegno, di *counselling* riproduttivo, e laddove necessario, servizi di salute mentale e di trattamento di abuso di sostanze. Il percorso assistenziale e di sostegno dovrebbe essere pianificato prima del parto, e sempre prima del parto andrà discussa la eventuale sospensione del trattamento antiretrovirale nel *postpartum*, da valutare in funzione della situazione clinico-immunologica e delle preferenze della donna. In generale, la prosecuzione del trattamento è raccomandata nelle donne con indicazione al trattamento antiretrovirale in accordo alle indicazioni generali delle linee guida per l'adulto. Nelle donne senza indicazione personale al trattamento, il trattamento antiretrovirale andrà interrotto nel *postpartum*. I tempi di interruzione dei singoli farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci, ed è consigliabile, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze, graduare l'interruzione dei farmaci, con interruzione posticipata dei farmaci ad emivita più corta in maniera da determinare una caduta contemporanea dei livelli plasmatici per tutti i farmaci del regime (es. interruzione degli NRTI almeno 7gg dopo quella degli NNRTI). L'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile, deve essere evitato in quanto costituisce una modalità documentata ed importante di trasmissione *postpartum* dell'HIV [53].

La profilassi post-natale nel neonato

La profilassi con antiretrovirali nel neonato, insieme alla non attuazione dell'allattamento al seno, costituisce un elemento essenziale nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV [AI]. Lo schema base prevede sei settimane di zidovudina per os [AI]. Situazioni particolari che possono richiedere individualizzazione del trattamento sono quella dei neonati da madre senza alcuna terapia prima del parto o comunque con carica virale prepartum elevata (dove è raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione per il maggior rischio di trasmissione [AII]) e quella in cui la madre sia portatrice di ceppi farmacoresistenti (dove è raccomandabile uno schema di profilassi che consideri il genotipo materno di resistenza). All'uso neonatale di lopinavir/ritonavir sono stati associati casi di disfunzione surrenalica transitoria [54] ed un possibile rischio di tossicità anche severe per le primissime settimane di vita, soprattutto per i prematuri [55]. E' in generale auspicabile la consultazione di un pediatra con esperienza nel trattamento di neonati con HIV [AIII].

Assistenza postnatale

Nel caso di neonato da madre con status HIV ignoto al parto, il test dovrebbe essere eseguito rapidamente allo scopo di iniziare la profilassi neonatale quanto prima possibile se necessario. La profilassi con antiretrovirali nel neonato è raccomandata in tutti i neonati esposti. Il regime standard è rappresentato da zidovudina per os per sei settimane, iniziando preferibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. La profilassi iniziata dopo più di due giorni è verosimilmente non più efficace. Lo schema standard di somministrazione prevede dosaggi di 2 mg/kg ogni 6 ore, ma dosaggi di 4 mg/kg ogni 12 ore potrebbero essere preferibili in

termini di praticabilità e aderenza. Nei prematuri il dosaggio dovrà essere ridotto per l'immaturità del sistema metabolico. La profilassi per os con zidovudina per sei settimane rappresenta lo standard di profilassi postnatale, e non è noto se regimi di combinazione nel neonato siano più efficaci sulla trasmissione dell'HIV quando sia stata svolta adeguata terapia antepartum ed intrapartum e quando la carica virale materna al parto sia non rilevabile. In caso di assenza di trattamento antiretrovirale *antepartum* un regime di combinazione basato su zidovudina è invece raccomandato in quanto è risultato superiore a regimi basati sulla sola zidovudina [AI] [56]. Una terapia di combinazione basata sulla zidovudina più altri farmaci può essere considerata ed applicata empiricamente in altre situazioni in cui il rischio di trasmissione può essere aumentato. Queste condizioni includono:

- Incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, soprattutto se il parto è stato espletato per via vaginale;
- Presenza di ceppi materni farmacoresistenti.

I regimi ottimali di combinazione in queste situazioni sono ancora poco definiti, e la valutazione del loro impiego deve essere svolta individualmente, confrontando i potenziali benefici in termini di trasmissione con i possibili rischi di tossicità aggiuntiva, soprattutto ematologica. Sebbene il rischio di trasmissione sia basso, la scelta dei farmaci e dei tempi di interruzione dovrà anche essere tale da minimizzare il rischio di resistenza nel caso di infezione del neonato. La selezione del regime da impiegare nel neonato da madre portatrice di ceppi farmacoresistenti andrà discussa con un pediatra con esperienza di trattamento di bambini con infezione da HIV. La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi, e la HIV-DNA PCR costituisce il test di riferimento. I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti fra la nascita ed i 14 giorni di vita, ad un'età compresa fra uno e due mesi, e fra i tre e i sei mesi. Il monitoraggio ematologico e biochimico in generale potrà essere più stretto nei neonati sottoposti a profilassi con regimi di combinazione, ma non è necessario monitorare i livelli sierici di lattato in assenza di sintomi significativi. Tutti i bambini in cui le valutazioni virologiche non abbiano presuntivamente escluso l'infezione da HIV dovranno iniziare al termine delle sei settimane di profilassi antiretrovirale la profilassi anti PCP con cotrimossazolo. Anche dopo aver escluso l'infezione da HIV, i bambini esposti a terapia antiretrovirale in utero dovranno essere seguiti nel tempo per eventuali alterazioni potenzialmente correlabili a terapia antiretrovirale [57-59].

Conclusioni

I dati epidemiologici e l'esperienza clinica indicano che accanto ad una consapevole ricerca di una gravidanza che caratterizza molte donne con HIV, rimane ancora nel nostro paese una grande quantità di donne che non sanno del proprio stato di infezione da HIV, che spesso scoprono proprio in gravidanza la loro condizione di sieropositività o che in alcuni casi completano la gravidanza senza aver svolto il test, precludendo quindi ogni possibilità di applicazione delle misure preventive e terapeutiche qui descritte. Anche negli anni più recenti continuano ad essere segnalati anche in Italia, seppure in numero molto limitato, casi di trasmissione verticale da HIV, per lo più caratterizzati da mancata applicazione delle misure preventive o dal mancato svolgimento del test HIV in gravidanza. La nascita di un bambino infetto è un evento che indica la presenza di mancate opportunità e di possibili barriere all'applicazione di strategie di prevenzione e di intervento [60-63]. Occorre quindi realizzare ulteriori sforzi per identificare e risolvere gli eventuali ostacoli ad una universale ed efficace applicazione delle misure preventive esistenti.

Tabella 1

APPROCCIO AL TRATTAMENTO ART	L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna *antepartum* ed i*ntrapartum* e sulla profilassi antiretrovirale al neonato ("schema a tre componenti") [AI].
OBIETTIVO DEL TRATTAMENTO ART	Controllo replicazione virale (HIV RNA non rilevabile) al 3° trimestre e in particolare al momento del parto [AII].
CRITERI PER IL TRATTAMENTO	Tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA [AI].
CRITERI PER L'INIZIO DI ART	Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale (vedi Linee guida adulto) dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile. La scelta del regime dovrà tenere conto, oltre ai presupposti di sicurezza, di ulteriori fattori quali

	aderenza/convenienza, patologie concomitanti presenti, interazioni farmacologiche, peculiarità della farmacocinetica in gravidanza, potenziali resistenze [AII]. Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII].
MONITORAGGIO EFFICACIA DI ART/TOSSICITÀ ART	Secondo le direttive generali dell'adulto; controlli almeno trimestrali in situazioni stabili [BIII], con maggiore frequenza se indicato da situazioni cliniche/terapeutiche specifiche [AIII]. Raccomandata la determinazione di carica virale intorno alla 34-36ª settimana.
RESISTENZA	Il test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento [AIII] ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato [AI].
TDM (MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI DI FARMACI)	Non raccomandato; andrebbe considerato in situazioni particolari

Tabella 2

SCENARI **A. ART NELLE DONNE GIÀ IN TRATTAMENTO AL CONCEPIMENTO**	A. Se la donna è già in trattamento si consiglia rivalutazione del regime in atto ai fini di sicurezza d'uso in gravidanza. Se il rapporto rischi-benefici è favorevole, il trattamento andrà proseguito.
B. ART IN DONNE CHE NON HANNO MAI RICEVUTO ANTIRETROVIRALI PRIMA DELLA GRAVIDANZA	B. Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile [AII]. Le gravide che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, dovranno ricevere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII].
C. DONNE CHE SI PRESENTANO IN PROSSIMITÀ DEL PARTO	C. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico [AII].
ART IN GRAVIDANZA	Secondo le direttive generali dell'adulto; in particolare in gravidanza: - Selezionare farmaci alternativi ad efavirenz nelle donne con progetto di gravidanza e in quelle con mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi concezionali non adeguati. Non iniziare efavirenz nelle prime sei settimane dal concepimento; - Usare nevirapina con limitazioni (vedi testo); - Preferire (tra gli inibitori della proteasi/ritonavir) lopinavir/ritonavir, e atazanavir/ritonavir, considerando saquinavir/ritonavir una possibile scelta alternativa; - Mantenere, se possibile, l'uso della zidovudina.
FARMACI CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA	Efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane dal concepimento (8ª settimana di gravidanza) Stavudina + didanosina Combinazione di tre NRTI: tenere conto di possibile ridotta efficacia rispetto ad altri regimi
FARMACI CON INSUFFICIENTI DATI IN GRAVIDANZA	Etravirina, Rilpivirina Darunavir/ritonavir; tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtide

Tabella 3

TAGLIO CESAREO	Consigliato. Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
PARTO VAGINALE	Può essere considerato in donne in trattamento ARV, HIV-RNA <50 copie/mL,.
ZIDOVUDINA e.v. durante il parto	Fa parte dello schema a tre componenti (gravida – parto – neonato) Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
ALLATTAMENTO MATERNO	Controindicato

PAZIENTE PEDIATRICO ED ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente pediatrico

In un paziente asintomatico, l'inizio precoce della terapia rispetto ad uno procrastinato sino all'insorgere di indicazioni cliniche o immunologiche, è fonte di discussione tra gli esperti.

Nel bambino, la più rapida progressione dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di progressione fornita dai parametri di laboratorio, giustificano raccomandazioni più aggressive che nell'adulto [1, 2]. L'interpretazione clinica del numero dei CD4+ nel bambino deve considerare l'età come una variabile importante. Nei pazienti sotto i 5 anni, il numero assoluto dei CD4+ varia maggiormente con l'età in uno stesso individuo, rispetto alla percentuale [3, 4].

Quindi, nei bambini HIV infetti < di 5 anni, è preferibile monitorare lo stato immunologico con la percentuale di CD4+, mentre il numero assoluto può essere considerato nei bambini più grandi [1, 2].

Bambino di età inferiore ad un anno

L'inizio della terapia antiretrovirale è sempre raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale. Tale indicazione è oggi condivisa da National Institute of Health [5] e dalle linee guida PENTA [6]. Con particolare riferimento ai paesi in via di sviluppo, dove l'accesso alle cure può facilmente risultare difficoltoso o ritardato, le ultime linee guida del WHO ampliano la raccomandazione all'inizio della terapia antiretrovirale a tutti i bambini HIV-positivi di età < ai 24 mesi di vita, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e viremia [7].

La storia naturale dell'infezione da HIV e uno studio condotto in bambini africani dimostrano un rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita più elevato rispetto ai successivi [8-10]. Sfortunatamente, non esiste una soglia virale o immunologica che quantifichi il rischio di progressione dell'infezione nel bambino < 12 mesi con CD4+ normali. Dati di studi osservazionali condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno evidenziato un rischio di mortalità o progressione ad AIDS minore nei lattanti che ricevono cART precocemente rispetto a quelli che iniziano la terapia più tardivamente [11-15]. Lo studio CHER ha dimostrato una minore mortalità in bambini asintomatici con normale % di CD4+ nei quali la cART è iniziata prima della 12-a settimana di vita rispetto ai bambini in cui l'inizio della terapia è procrastinato al raggiungimento di indicazioni cliniche e/o immunologiche [9]. Tuttavia, nel bambino piccolo, le percentuali di fallimento virologico con terapie precoci possono essere più alte che con quelle tardive [16-18], analogamente, rispetto alle età successive, la soppressione virologica richiede un tempo superiore per l'elevata carica virale all'inizio della terapia e una soppressione parziale della carica virale può portare a comparsa di resistenze e a compromissione di future opzioni terapeutiche.

Bambino naïve di età superiore ad un anno

Il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita, ed è comunque minore nei bambini asintomatici o paucisintomatici. Solo in questi pazienti è quindi possibile considerare l'inizio differito della terapia [19]. Nel bambino ≥ 12 mesi, la % di CD4+ e la viremia sono fattori indipendentemente predittivi del rischio di progressione clinica o morte e il significato prognostico della % dei CD4+ è variabile con l'età. In particolare, il rischio di progressione o morte entro un anno è maggiore, a parità di CD4+, tra 12 e 59 mesi rispetto alle età successive. Sopra i 5 anni di vita, il rischio di progressione o morte di malattia a un anno è invece più alto con CD4+ < 350 cellule/μL, come nell'adulto [8, 9, 20].
Dati di un recente studio clinico hanno tuttavia evidenziato la superiorità prognostica del numero assoluto dei CD4+ rispetto alla percentuale per qualsiasi età [21]. In generale, i livelli di HIV-RNA hanno valore prognostico minore rispetto alla conta dei CD4+ [8, 20]. Ciononostante, valori di HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL correlano con un maggior rischio di morte o progressione di malattia a un anno sia sopra che sotto i 5 anni di vita [8, 22,23].

In Tabella 1 sono riportate le indicazioni all'inizio della terapia antiretrovirale formulate su due fasce d'età.

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

ETÀ	CRITERIO *	NIH [5]	PENTA [7]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			**Fortemente raccomandato**
12-59 Mesi	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/µL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	**Fortemente raccomandato**
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	**Considerabile**
> 5 anni	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4+	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente da viremia e valore di CD4	**Fortemente raccomandato**
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	**Considerabile**

* Sufficiente un solo criterio
** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide

In tutti i bambini tra 1 e 5 anni o più grandi in cui l'inizio della terapia viene differito, è necessario uno stretto monitoraggio virologico, immunologico e clinico. L'inizio della terapia andrà valutato in base ad aumento della viremia o rapido decremento del numero e/o della % di CD4+.
Compito del pediatra, prima di iniziare una terapia cART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il bambino, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative.

Quale combinazione di farmaci utilizzare nel paziente pediatrico naïve

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici potenti, contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è preservare la funzione immunitaria e ottenere la rapida diminuzione della replicazione virale, fino alla soppressione della viremia. Tali risultati prevengono lo sviluppo di mutazioni e garantiscono il rallentamento della progressione di malattia, riducendo la mortalità. La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naïve: nel caso di

infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi. Ad oggi non esistono studi randomizzati di fase III che consentano un confronto diretto degli effetti di differenti cART in età pediatrica. Lo studio compartivo PENPACT 1 condotto in Europa e negli Stati Uniti non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di risposta virologica ed immunologica in pazienti naive che abbiano iniziato una cART con regime terapeutico basato su IP o NNRTI [24].

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti**:**

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP)

  oppure

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Una cART con 3 NRTI va riservata a casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).

Scelta del backbone di due NRTI

Attualmente 6 NRTI *[AZT*, *didanosina* (ddI), *3TC*, *stavudina* (d4T), *abacavir* (ABC) ed *emtricitabina* (FTC)] sono approvati nel bambino di età < 13 anni. La tabella 2 illustra le combinazioni di prima scelta.

Tabella 2 - Combinazioni backbone di NRTI di I-a scelta

ABC	+	3TC oppure FTC
AZT	+	3TC oppure FTC
ddI	+	FTC
TDF*	+	3TC o FTC
* In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4		

La combinazione *AZT/3TC* ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata e la sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocitica e neutropenia. Tuttavia, la combinazione *ABC/3TC* ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a *AZT/3TC* ed è somministrabile in bambini di età ≥ 3 mesi [25-27]. E' da segnalare l'associazione tra *abacavir* e sindrome di Steven-Johnson in presenza dell'HLA B*5701. La valutazione di tale assetto genetico è obbligatoria prima di iniziare *abacavir* e il farmaco non è somministrabile al paziente positivo per la mutazione [28]. *3TC* e *ABC* esistono in formulazione liquida e in compresse; per il bambino più grande, esiste la coformulazione. Dati recenti hanno evidenziato nell'adulto una possibile associazione tra tossicità cardiovascolare ed *abacavir* [29-30]. Attualmente, l'indicazione all'uso in prima linea di *abacavir* nel paziente pediatrico naïve non può essere cambiata; l'emergere di nuovi dati potrà richiedere la revisione relativa al suo uso. La possibilità di utilizzare in dose unica giornaliera la combinazione *ddI + FTC* rende questa associazione è un backbone alternativo, nel bambino dai 3 anni di età [31]. Gli svantaggi maggiori sono legati a *ddI*: interferenze della sua somministrazione col cibo, effetti collaterali gravi quali neurotossicità e pancreatite. *Tenofovir* (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea nel bambino prepubere [32]. Il suo uso è indicato negli adolescenti, nei quali può essere usata la nuova formulazione con 3 principi (*TDF + FTC + EFV*). L'uso della *stavudina* (d4T) è sconsigliato nei bambini.

Regimi basati su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di IP, e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Tuttavia, lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe di farmaci.

Nell'ambito degli NNRTI si consiglia come prima scelta:

- *EFV* associato a 2 NRTI nei bambini di età ≥ 3 anni
- *NVP* associato a 2 NRTI nei bambini di età < 3 anni o richiedenti una formulazione liquida.

EFV è il farmaco preferibile per il bambino ≥3 anni in base alla favorevole esperienza dei trial clinici pediatrici [33,34]. Limite maggiore al suo uso sono gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale che includono:

affaticamento, disturbi del sonno, difetti di concentrazione, irritazione, depressione e idee suicide [34]. Il trattamento con *EFV* può inoltre causare *rash* cutaneo, di solito moderato e transitorio [34, 35].

NVP, di cui esiste la formulazione liquida, è il farmaco di scelta sotto i 3 anni o per bambini più grandi incapaci a deglutire le compresse. I problemi connessi col suo uso sono, seppur rari, reazioni di ipersensibilità (sindrome di Steven-Johnson) ed epatite fulminante. La tossicità epatica è comunque meno frequente che nell'adulto [36-38]. All'opposto, le reazioni cutanee e di ipersensibilità sono riportate anche nel bambino [39].

Regimi basati su inibitori delle proteasi (IP)

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su NNRTI [40]. Gli effetti indesiderati associati all'uso di IP sono: interazioni con altri farmaci metabolizzati per via epatica, dislipidemia, lipodistrofia ed insulino-resistenza. Le combinazioni di IP potenziato con *ritonavir* sono di prima scelta. *Ritonavir* agisce da inibitore del citocromo P450 3A4, bloccando il metabolismo dell'altro IP ed aumentandone l'emivita.

Nell'ambito degli IP è consigliata di prima scelta l'associazione *lopinariv/ritonavir:*

L'associazione *lopinavir* con booster di *ritonavir* è la più studiata in ambito pediatrico e ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità sia nel paziente naïve sia in quello con lunga storia di terapia antiretrovirale [41-43].

Sono considerati IP alternativi:

- *Atazanavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (per bambini ≥ 6 anni)

Atazanavir col booster di *ritonavir* è l'unico IP approvato in monodose sopra i 6 anni. Principale effetto collaterale è l'iperbilirubinemia indiretta, con o senza ittero sclerale e senza danno epatico.

Fosamprenavir col booster di *ritonavir* è ben tollerato ed efficace, anche se l'esperienza pediatrica è inferiore rispetto a quella con *LPV/r*. L'impiego di una dose unica di *fosamprenavir* col booster di *ritonavir* non è raccomandata nel paziente pediatrico.

Darunavir con booster di *ritonavir* è stato recentemente approvato nei bambini di età superiore ai 6 anni.

La sua efficacia in ambito pediatrico è dimostrata nel paziente con fallimento virologico, mentre nell'adulto è stata confermata anche nei naïve. Le nuove linee guida dell'adulto indicano come prima scelta l'impiego di questo farmaco nel naïve [44], mentre le Linee Guida Penta ne suggeriscono l'impiego come possibile alternativa nel bambino ≥ ai 6 anni.

Poiché non esistono studi specifici in età pediatrica sull'utilizzo di tipranavir, saquinavir, indinavir, ritornavir a dose piena, atazanavir senza booster di ritonavir, tali farmaci vanno usati con cautela.

Il fallimento della terapia antiretrovirale

Una risposta sub-ottimale o non sostenuta alla terapia antiretrovirale, che si manifesti come deterioramento *clinico*, *immunologico* o *virologico* del paziente, si definisce fallimento terapeutico [5]. A fronte dello sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, la completa soppressione della viremia, il recupero/mantenimento di parametri immunologici e il miglioramento delle condizioni cliniche, sono l'obiettivo terapeutico anche per i pazienti al primo o a successivi fallimenti terapeutici. Il fallimento *virologico* precede usualmente quello *immunologico*. Un fallimento terapeutico non sempre richiede la sostituzione immediata del regime; per determinare un'appropriata strategia di gestione, è necessaria una attenta valutazione delle cause.

Il fallimento virologico

Per fallimento virologico si intende l'inabilità a raggiungere e mantenere una soppressione della replicazione virale sotto il limite di rilevazione di laboratorio. L'insuccesso virologico può manifestarsi secondo due modalità:

- *Incompleta risposta virologica:* diminuzione della carica virale < 1 log dal baseline dopo 8-12 settimane di terapia. HIV-RNA > 400 cp/ml dopo 6 mesi di terapia oppure ripetute HIV RNA al di sopra della soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia. I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica [45].
- *Rebound virologico,* ovvero il riscontro ripetuto di una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

Valutazione del fallimento virologico

Per il paziente pediatrico non esiste un consenso sul tempo ottimale in cui operare il cambio terapeutico dopo fallimento virologico. Dai risultati dello studio PENPACT-1 non sono emerse significative differenze in termini di risposta virologica ed immunologica alla nuova terapia qualora lo switch terapeutico venga differito sino al raggiungimento di viremia ≥10.000 copie/mL o CD4+ < 20%. Tuttavia, si conferma il dato che un ritardo della sostituzione di un regime terapeutico inefficace determina la comparsa di un numero maggiore di resistenze, compromettendo potenziali opzioni farmacologiche [24]. Isolati episodi di viremia o "blips" (es. singoli livelli compresi tra 51 e 1000 copie/mL) possono rappresentare semplicemente variazioni di laboratorio [46], tuttavia, rebounds a livelli più alti (> 1000 copie/mL) e frequenti episodi di viremia aumentano il rischio di fallimento virologico [47,48].

Il fallimento immunologico

Per definire il fallimento immunologico va considerata la normale variabilità età-dipendente dei valori di CD4+. Si può definire *fallimento immunologico* la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di cART. Nel bambino di età < 5 anni con immunodepressione severa (CD4% < 15%), il mancato incremento ≥ al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale costituisce fallimento immunologico; nel bambino ≥ 5 anni gravemente immunocompromesso (CD4+ ≤ 200 cellule/μL), il fallimento è dato dal mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/μL entro il primo anno dall'inizio della terapia. Nel bambino, il fallimento immunologico si definisce anche come un declino della percentuale di CD4 del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età, oppure, nel bambino ≥ 5 anni, come una diminuzione del numero assoluto dei CD4 al di sotto dei livelli pre-terapia al basale (NIH).

Il fallimento clinico

Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostituzione (IRIS). Per *fallimento clinico* si intende: progressivo deterioramento dello sviluppo neuro-cognitivo; declino staturo-ponderale o insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente.

Cause di fallimento terapeutico

In ciascun paziente con incompleta risposta alla terapia, vanno valutate le cause di fallimento e di conseguenza impostate le successive scelte terapeutiche più opportune. Prima di modificare la terapia antiretrovirale è necessario effettuare il test di resistenza genotipica (vedi sezione dedicata) e considerare:
- Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia;
- Eventuali intolleranze farmacologiche;
- Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati.
- Storia terapeutica del paziente;
- Farmaci disponibili.

Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

La mancata soppressione della carica virale determina un deterioramento dello stato immunologico e una progressione clinica di malattia. Sostituire la cART è tanto più urgente quanto più compromessa è la condizione immunologica del paziente; un intervento immediato previene l'accumulo di resistenze legate a mutazioni e la compromissione di future opzioni terapeutiche [49].

Scelta del nuovo regime antiretrovirale

Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile. Se una modifica al regime antiretrovirale è necessaria per anomalie dello sviluppo neurologico, è opportuno includere nel nuovo regime agenti efficaci sul SNC (es. *AZT*) [50]. Nella scelta dei nuovi farmaci vanno poi considerate palatabilità, numero e dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla cART. Ogni variabile andrà discussa dallo specialista e considerata col paziente o con il tutore. In linea generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa. La resistenza crociata tra *NVP* ed *EFV* limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI *etravirina (*ETV*)* mantiene invece efficacia contro HIV resistente a *NVP* ed *EFV* in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di *ETV* è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive. In caso di resistenze pre-esistenti o di pregresso utilizzo di farmaci di tutte le classi disponibili (NRTI, NNRTI e IP), l'approccio è sovrapponibile a quello impiegato per pazienti con pluri-fallimento terapeutico. In questi casi, l'uso di un nuovo regime con solo 2 agenti interamente efficaci è l'opzione migliore. Regimi contenenti *LPV/r* mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP [51, 52]. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*), associati a un inibitore potenziato delle proteasi (*darunavir*), garantisce una risposta virologica migliore [44, 53]. *Maraviroc* e *raltegravir*, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Reintrodurre farmaci prima mal tollerati o per i quali fosse scarsa l'aderenza è possibile se non è documentata resistenza agli stessi principi e se si sono risolti i fattori limitanti l'uso iniziale. Dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire *3TC* in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a *AZT, d4T* e *TDF* [54, 55].
Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato [56]. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.
Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per alcune associazioni di IP (*lopinavir/ritonavir* con *saquinavir* e *lopinavir/ritonavir* con *atazanavir/ritonavir*) [57, 58]. L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci [58, 59].
In caso di estesa resistenza a farmaci vanno considerate terapie *off-label* e l'arruolamento dei bambini in trial clinici con nuovi farmaci. La possibilità di un regime terapeutico efficace si riduce con un elevato numero di resistenze a farmaci di diverse classi farmacologiche. In questi casi è accettabile un regime "non soppressivo", per prevenire l'ulteriore deterioramento clinico- immunologico, in attesa di nuovi farmaci disponibili. Anche in presenza di mutazioni, l'uso di *3TC* in monoterapia o di *3TC/FTC* associati a uno o più NRTI (*AZT*, *d4T*, *ABC o TDF)* può garantire un parziale beneficio clinico-immunologico nonostante la persistenza di viremia [60-62]. Dato che *ETV* mantiene efficacia in presenza di un numero limitato di mutazioni verso gli NNRTI, *EFV* e NVP non devono essere proseguiti come parte di un regime fallimentare. La prosecuzione di IP in presenza di fallimento virologico può determinare accumulo di mutazioni verso altri e/o più nuovi IP. Tali mutazioni avvengono lentamente, specialmente se la carica virale è bassa. Tuttavia, l'uso prolungato di IP in presenza di resistenze a questa classe può contribuire a mantenere bassa la viremia ed essere di beneficio per il paziente.

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) è consigliabile in corso di terapia antiretrovirale per i seguenti motivi:

- Variabilità interpaziente delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci a dosi standard.
- Possibile risposta virologica sub-ottimale o fallimento a basse concentrazioni e aumento della tossicità ad elevate concentrazioni di farmaci.

Livelli inadeguati dei farmaci possono derivare da malassorbimento, interazioni farmacologiche, scarsa aderenza, aumentato metabolismo o *clearance* dei farmaci. La TDM è utile per stabilire la dose ottimale di farmaco quando si passa a un nuovo regime in un paziente il cui virus mostri ridotta sensibilità a quel farmaco. L'esistenza di una relazione tra concentrazioni di farmaci antiretrovirali ed effetto virologico definisce l'utilità della TDM. Questa relazione è forte con gli IP e gli NNRTI [63]. Tuttavia, anche il mantenimento di concentrazioni sieriche adeguate degli NRTI è importante per la massima attività antivirale [64]. L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino: risposta clinica e

virologica diverse dall'atteso; pluri-trattati e con virus poco sensibile ai farmaci; difficoltà nell'assunzione dei farmaci. I limiti della TDM pediatrica includono i tempi di esecuzione, l'alta variabilità dei risultati nello stesso paziente e la limitata disponibilità di laboratori con certificazione adeguata.

Il test di resistenza

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere valutata attraverso test genotipici e fenotipici, entrambi atti a valutare la presenza di virus resistente all'inibitore della trascrittasi inversa, della proteasi o della fusione. Il test di resistenza è raccomandato in tutti i bambini naïve prima dell'inizio della cART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia. In caso di fallimento virologico deve essere eseguito quando il paziente ha una carica virale ≥ 1000 copie/mL [65], quando è in corso il regime che ha determinato il fallimento o entro le 4 settimane dalla sua interruzione [66, 67]. Se la carica virale è compresa tra 500 e 1000 copie/mL, il test può risultare inattendibile, ma la sua esecuzione va considerata. E' importante ricordare che l'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego, specialmente in presenza di resistenza crociata con farmaci usati in precedenza [68]. Pertanto, la storia terapeutica del paziente è importante per scegliere i nuovi farmaci. Da ultimo, un consulto con un virologo specialista dell'infezione da HIV è raccomandato per interpretare al meglio il test di resistenza. Da tenere in considerazione il test di resistenza da eseguire sul DNA provirale estratto da cellule mononucletate di sangue periferico.

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'aderenza è il fattore più determinante per la soppressione della viremia in risposta alla terapia antiretrovirale. Studi nell'adulto e nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta con le dosi omesse [69-71]. Il processo di preparazione all'aderenza deve essere avviato prima dell'inizio o del cambio della cART e una valutazione dell'aderenza inclusa durante ogni visita. La valutazione deve riguardare aspetti famigliari, sociali e comportamentali che possono influenzare l'aderenza del bambino e della famiglia e permettere di identificare necessità individuali di intervento. L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART. Il monitoraggio dell'aderenza è difficile e ampia la variabilità dei risultati con test differenti [72]. Non di rado, l'aderenza è sovrastimata dal tutore del bambino e/o dal medico. La risposta virologica a un nuovo regime è il metodo più semplice e accurato per stimare l'aderenza, ma ha minor valore nei bambini con lunga storia terapeutica e virus multi resistenti. Altre misure includono un "self report" delle dosi omesse, specialmente negli ultimi giorni, e delle problematiche incontrate nell'assumere i farmaci. Il conteggio delle compresse assunte e avanzate può smascherare problemi di aderenza non evidenti col self report. Strumenti elettronici di monitoraggio (MEMS caps) che registrano l'apertura della confezione su un supporto elettronico nel tappo, possono essere altrettanto efficaci [73-75]. Studi preliminari suggeriscono che monitorare le concentrazioni plasmatiche dei IP e in ogni modo la TDM dei farmaci, può essere utile per identificare la non aderenza. Il miglioramento dell'aderenza si ottiene con strategie incentrate su terapia, famiglia e paziente.

<u>Strategie incentrate sulla terapia:</u>

- Scelta del momento opportuno per iniziare la terapia;
- Scelta del regime terapeutico più semplice;
- Semplificazione del regime terapeutico;
- Scelta dei farmaci più palatabili;
- Scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali;
- Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali.

<u>Strategie incentrate sul paziente e sulla famiglia:</u>

- Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella data degli appuntamenti;
- Utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia;
- Condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico.

Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

L'esposizione alla cART a tempo indeterminato risulta associata, come nell'adulto, a vari tipi di complicanze, prime tra tutte le alterazioni metaboliche [76].

Sindrome lipodistrofica

Questo termine descrive anomalie di distribuzione del grasso periferico e alterazioni del metabolismo glicolipidico. Le alterazioni della composizione corporea si manifestano con tre fenotipi clinici: *lipoatrofia* (perdita di tessuto adiposo sottocutaneo nei distretti periferici), *lipoipertrofia* (accumulo di tessuto adiposo centrale) e la *forma combinata*. In ambito pediatrico, importanti fattori di rischio per lipodistrofia sono: sesso (F>M), pubertà, gravità di malattia, uso di IP e/o d4T e durata complessiva della cART. La lipodistrofia può essere valutata mediante questionari e misure antropometriche- metodiche semplici, economiche ma operatore-dipendenti- oppure con metodiche costose più sensibili come la risonanza magnetica addominale e la DXA che sono il *gold-standard* per valutare massa grassa e magra ed il contenuto intraddominale di grasso. I dati relativi alla prevenzione e al trattamento della lipodistrofia in età pediatrica non sono ancora esaustivi. In Tabella 3 sono fornite le possibile indicazioni.

Tabella 3 - Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia

	LIPOATROFIA	**LIPOIPERTROFIA**
PREVENZIONE	Evitare l'uso di d4T e AZT	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
GESTIONE	Modificare la cART sostituendo d4T e AZT con ABC o TDF.	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
INTERVENTI CHIRURGICI	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto.	Si è osservato riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
INTERVENTI FARMACOLOGICI	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze.	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo.

Dislipidemia: le più recenti linee guida per lo screening della dislipidemia in età pediatrica hanno definito i valori di cut off (95° centile), diversificati per sesso ed età, di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL per bambini ed adolescenti di età 2-20 anni. Nell'ambito delle dislipidemie, si distinguono forme con sola ipercolesterolemia, con una sola ipertrigliceridemia e forme miste. Sono fattori di rischio per dislipidemia il sesso femminile e l'esposizione a regimi cART contenenti d4T ed inibitori delle proteasi (soprattutto *ritonavir*). Attualmente la gestione della dislipidemia del bambino HIV positivo utilizza strategie di intervento validate per la popolazione pediatrica generale: incremento dell'esercizio fisico, astensione dal fumo e dall'alcool e ridotto apporto calorico con la dieta (in particolare grassi e colesterolo). In accordo con le direttive *dell'American Academy of Pediatrics*, interventi farmacologici vanno considerati: in bambini di età $\geq$ 8 anni con valori di colesterolo LDL > 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL $\geq$ 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci); in bambini di età < 8 anni con valori di colesterolo LDL > 500 mg/dl. 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 $\geq$ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale; atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini $\geq$ 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).

Alterazioni dell'omeostasi glucidica: disturbi dell'omeostasi glucidica, dall'insulino-resistenza al diabete mellito tipo 2 (DMT2), si sono osservati anche in età pediatrica, sebbene meno frequentemente che nella popolazione adulta. L'eziologia è verosimilmente multifattoriale e in essa vanno considerati la predisposizione genetica, lo stato infiammatorio cronico determinato dall'infezione da HIV, l'azione diretta dei farmaci antiretrovirali, la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo e l'accumulo di grasso periviscerale, nel fegato e nel tessuto muscolare. Le strategie di intervento, diversamente da quanto dimostrato negli adulti, non sono ancora state valutate in età pediatrica. Come nel bambino non HIV infetto, una dieta bilanciata e l'aumento dell'esercizio fisico aerobico rimangono comunque le prime misure di intervento. Farmaci approvati per il trattamento del DMT2 in adulti con infezione da HIV e in bambini obesi, senza infezione da HIV, sono una valida opzione terapeutica anche in bambini con infezione da HIV con diabete ed iperinsulinemia. La

metformina è al momento l'unico ipoglicemizzante orale approvato dalla FDA per l'impiego in età pediatrica (per bambini con diabete mellito tipo 2 di età ≥ 10 anni). Se i primi tre interventi non sono sufficienti considerare l'uso di insulina esogena.

Complicanze cardiovascolari: sebbene le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi non si manifestino fino all'età adulta-senile, l'aterosclerosi è un processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia. La misura dello spessore intimale (IMT) delle carotidi con ecocolordoppler ad alta risoluzione, è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica. L'esame non è invasivo e facilmente eseguibile anche nei bambini. Recenti studi condotti in coorti pediatriche [77-79] hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.

Tossicità mitocondriale: in bambini con infezione da HIV esposti a cART contenente NRTI, sono state documentate manifestazioni di tossicità mitocondriale, di cui la principale è l'aumento di acido lattico plasmatico (>2 mmol/L), che può rimanere asintomatico o determinare manifestazioni cliniche di varia entità: nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica (lattato tra 2.1 e 5 mmol/L) fino al quadro di severa acidosi (lattato > 5 mmol/L) con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia. In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici. In Tabella 4 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

Tabella 4 - Gestione dell'iperlattacidemia nel paziente in terapia cART

ACIDO LATTICO (MMOL/L)	SINTOMI	TERAPIA CART	TERAPIA DI SUPPORTO
≤2	No	Nessuna modifica	No
≤2	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
>5	Si	Sospendere cART	Si
>10	No	Sospendere cART	Si
>10	Si	Sospendere cART	Si

Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio. Nonostante non vi siano sufficienti evidenze in merito, la somministrazione di tiamina e riboflavina – importanti per la funzionalità mitocondriale – e la supplementazione con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.

Di seguito si riportano Tabelle di sintesi per l'impiego dei farmaci antiretrovirali in epoca neonatale, per il bambino e l'adolescente.

Tabella 5 – Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Abacavir (ABC)	NRTI	≥ 3 mesi: 8 mg/Kg BID	2 mg/Kg/dose 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 1.5 mg/Kg TID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID **Neonato a termine** Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale: 2 mg/Kg QID	**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: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	< 14 gg: dose non definita < 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 6 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Abacavir (ABC)	Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml	**≥ 3 mesi:** 8mg/kg BID *(Dose max 600mg/die)* **Adolescente/adulto:** 300 mg BID o 600 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
Didanosina (ddI)	Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire)	**Videx® polvere soluzione orale:** 2 settimane - 8mesi: 100 mg/m^2 BID 8 mesi: 90-150 mg/ m^2 BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID **Videx EC®** da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60 kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD **Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**:** < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD	Dal 3°mese: polvere Dal 6°anno: capsule	
Emtricitabina (FTC)	Emtriva® capsule 200mg Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml	**4 mesi-17 anni:** - soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) - capsule ≥33 Kg: 200 mg QD **Adolescente/adulti:** 200 mg QD o 24 ml (240 mg) QD	Dal 4° mese	
Lamivudina (3TC)	Epivir® soluzione orale 10mg/ml Epivir® compresse 150mg, 300mg	**< 30 giorni**: 2 mg/kg BID **≥ 30 giorni**: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID **Adolescente/Adulto ≥50 Kg**: 150 mg BID o 300 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
Stavudina (d4T)	Zerit® capsule 20, 30, 40 mg Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml	**Nascita-13 gg**: 0.5 mg/Kg BID **da 14 gg a 30 kg**: 1 mg/kg BID **≥ 30 Kg**: 30 mg BID **≥ 60 Kg**: 40 mg BID	Dalla nascita	
Zidovudina (AZT)	Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL	**Lattante-bambino**: -< 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m^2 BID o 160 mg/m2 TID Infusione: 120 mg/m^2 QID **DHHS**: 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID **Adolescente/Adulto**: 250 mg BID	Dalla nascita	Bambini:180 mg/m^2 BID Adolescente: 250 mg BID
Tenofovir (TDF)	Viread® compresse rivestite 245 mg	≥ 18 anni: 1 cpr QD DHHS ≥ 12 aa	Dal 18° anno	DHHS: Adolescenti (≥12 anni e >35 kg): 300 mg QD

* Le capsule non devono essere aperte
** La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)

Tabella 7 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Nevirapina (NVP)	Viramune®sciroppo 10mg/ml Viramune®compresse 200 mg Viramune® compresse 100, 400 mg RP	**Neonato/bambino**: 150 mg/m^2 QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150 mg/m^2 BID (dose max 400 mg/die). Per bambini > 3 anni sono disponibili compresse a rilascio prolungato da 100 mg **Adolescente/adulto**: (≥50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID **Adolescente/adulto**: (≥43,8 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 400 mg QD	Dalla nascita	> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)
Efavirenz (EFV)	Sustiva® sciroppo 30 mg/ml Sustiva® capsule 50, 100, 200 mg Sustiva® compresse 600 mg	**Soluzione orale**: *3-5 anni:* 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml) *> 5 anni:* 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml) **Capsule**: 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD	Dal 3° anno	
Etravirina (ETR)	Intelence® compresse 100 mg	**Dosaggio dell'adulto**: 200 mg BID	Non approvato per uso pediatrico	EMA, febbraio 2011: approvato l'inizio di studi pediatrici

Tabella 8 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Atazanavir (ATV)	Reyataz® capsule,150 mg, 200 mg, 300 mg	**Età 6-18 anni:** 15-<20 Kg: ATV/r 150mg/100mg QD 20 -<40 Kg: ATV/r 200mg/100 mg QD ≥ 40 Kg: ATV/r 300mg/100 mg QD **Età ≥ 18 anni:** 300 mg/ 100 mg ATV/r QD	Dai ≥ 6 anni ≥ 15 Kg	
Darunavir (DRV)	Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg	**Età 6-17 anni di peso ≥ 20 Kg: pretrattati:** ≥ 20 kg–< 30 kg: DRV/r 375/50 mg BID ≥ 30 kg–< 40 kg: DRV/r 450/60 mg BID **Adulti e peso ≥ 40 kg pretrattati:** DRV/r 600 /100 mg BID **Naive :** DRV/r 800/100 mg QD	Dai 6 anni	Studio TMC 114-C212: 20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID 30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID >40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID EMA 08/2010: approvato l'inizio degli studi pediatrici
Fosamprenavir (fAPV)	Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml	**Dosaggi DHHS**: **Paziente naïve** > 6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV **Oppure** 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg). **Paziente pretrattato:** >6 anni: 18 mg/kg (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg)	Dai 6 anni	Studio APV 20003: 6-12 anni naive: 18mg/Kg fAPV+ 3mg/kg RTV BID Studio APV 29005: 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID

		BID. **Dosaggi EMA**: **Bambini ≥ 6 anni:** ≥ 25-<39 kg: fAPV 18 mg/Kg + RTV 3 mg/kg BID **Adulti o bambini peso ≥ 39 kg**: ATV/r 700/100 mg BID		
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg	**≥ 6 mesi-18 anni:** 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m^2 BID **≥ 6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV**: 300 LPV/ 75 RTV mg/m^2 BID **Adulto** o peso ≥ 40 Kg: 400 LPV/ 100 RTV mg BID	Dal 2° anno	Studio nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300 mg/m2 LPV + 75 mg/m2 RTV BID Studio in corso Penta 18 (Koncert) per la valutazione di efficacia e sicurezza di LPV/r QD Adulto (≥18 anni) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
Nelfinavir (NFV)	Viracept® polvere 50 mg/g Viracept® compresse rivestite 250 mg	**3*-13 anni:** 45-55 mg/Kg BD o 25-35 o mg/kg TID (*DHHS 2-13 aa) **≥13 anni:** 1.250 mg BD o 750 mg TID	Dal 3° anno	
Ritonavir (RTV)	Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg	Attualmente l'uso di RTV è solo come booster (potenziatore). Il dosaggio pieno può essere utilizzato in speciali circostanze: **2 mesi-13 anni**: 350mg/m2 BID (dose massima 600 mg) [iniziare con 250 mg/m^2 BID, aumentando di 50 mg/m2 ogni 2-3 giorni] **Adolescenti/Adulti:** 600 mg BID	Dal 2° anno	
Saquinavir (SQV)	Invirase® compresse 500 mg Invirase® capsule rigide 200 mg	**Adolescenti/Adulti**: 1000 mg + 100 RTV BID	Da 16 anni	
Tipranavir (TPV)	Aptivus® capsule 250 mg	**12 anni** TPV/r 500/200 mg BID	Dai 12 anni	Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m^2 BID

Tabella 9 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente: altre classi di recente introduzione

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Enfuvirtide (T20)	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	**≥ 6 anni**: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg) peso / mg/dose / ml 11-15.5 / 27 / 0.3 15.6-20.0 / 36 / 0.4 20.1-24.5 / 45 / 0.5 24.6-29.0 / 54 / 0.6 29.1-33.5 / 63 / 0.7 33.6-38.0 / 72 / 0.8 38.1-42.5 / 81 / 0.9 ≥ 42.6 / 90 / 1.0 **Adolescente (>16 anni)/Adulto**: 90 mg (1 fl) BID s.c.	≥ 6 anni	
Maraviroc	Celsentri® cp 150 e 300 mg	**≥ 16 anni**: 150 mg BD se associato ad altri IP (con l'eccezione del TPR/RTV) 300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP 600 mg BD se associato ad EFV	≥ 16 anni	
Raltegravir	Isentress® cp da 400 mg	≥ 16 anni: 400 mg BID	≥ 16 anni	

Di seguito si riportano Tabelle di riferimento per quanto in precedenza esposto.

Tabella 10 – Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica

ETÀ	CRITERIO *	NIH [1]	PENTA [2]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			**Fortemente raccomandato**
12-59 Mesi	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/µL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	**Fortemente raccomandato**
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	**Considerabile**
> 5 anni	**Clinico**	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4	**Fortemente raccomandato**
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/µL indipendentemente da viremia e valore di CD4	**Fortemente raccomandato**
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/µL	**Considerabile**
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

Tabella 11 – Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA		
Selezione dei 2 NRTI		ABC *+ 3TC oppure FTC AZT + 3TC oppure FTC ddI + FTC TDF** + 3TC oppure FTC
Regime basati su NNRTI	**Prima scelta**	EFV (bambini ≥ 3 anni) NVP (bambini < 3 anni o che richiedano formulazione liquida
	Seconda scelta	NVP (bambini > 3 anni)
Regimi basati su IP	**Prima scelta**	LPV/r
	Seconda scelta (ordine alfabetico)	ATV/r (bambini ≥ 6 anni) DRV/r (bambini ≥ 6 anni) fAPV/r (bambini ≥ 6 anni)
	IP sconsigliati	TPV, SQV, IDV RTV dose piena ATV senza booster di RTV (in bambini di età < 13 anni e/o < 39 Kg)
* Da eseguirsi test per HLA B*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito positivo. ** In adolescenti post-puberi o con stadi puberale Tanner 4.		
L'uso di un regime basato su 3 NRTI va riservato solo in casi particolari (es.:terapia antitubercolare associata). d4T è sconsigliato nei bambini.		

Tabella 12 – Criteri di definizione di fallimento virologico, immunologico e clinico

CRITERI DI DEFINIZIONE DI FALLIMENTO VIROLOGICO, IMMUNOLOGICO E CLINICO		
Fallimento virologico (I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica)	Incompleta risposta virologica	Diminuzione della viremia < 1 Log a 8-12 settimane di terapia HIV-RNA ≥ 400 copie/mL dopo 6 mesi di terapia HIV-RNA ≥ limite soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia
	Rebound virologico	Viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica
Fallimento immunologico	Incompleta risposta immunologica	**Bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa (CD4+ ≤ 200 cell/µL):** mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/µL entro il

		primo anno dall'inizio della terapia **Bambino < 5 anni con immunodepressione severa (CD4% < 15%):** mancato incremento ≥ al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale
	Declino immunologico	Diminuzione della percentuale di CD4+ del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età Diminuzione del numero assoluto dei CD4+ al di sotto dei livelli pre-terapia al basale in bambini di età ≥ 5 anni
Fallimento clinico (Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostituzione (IRIS))	Deterioramento progressivo dello sviluppo neurocognitivo	**Due o più dei seguenti reperti documentati in ripetute valutazioni:** • Ritardo della crescita cerebrale • Declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici • Encefalopatia motoria
	Ritardo di crescita	Persistente declino nella velocità di crescita ponderale nonostante adeguato apporto nutrizionale e in assenza di altra spiegazione
	Infezioni	Insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente

Tabella 13 – Fattori da valutare in caso di fallimento della terapia antiretrovirale in corso, prima del cambio terapeutico

FATTORI DA VALUTARE IN CASO DI FALLIMENTO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN CORSO, PRIMA DEL CAMBIO TERAPEUTICO
Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia
Eventuali intolleranze farmacologiche
Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati, quindi potenzialmente tossici
Storia terapeutica del paziente
Farmaci disponibili

Tabella 14 – Criteri generali per la scelta del nuovo regime terapeutico in seguito a fallimento

CRITERI GENERALI PER LA SCELTA DEL NUOVO REGIME TERAPEUTICO IN SEGUITO A FALLIMENTO
Il cambio andrà compiuto sulla base della conoscenza della storia terapeutica del paziente e sul test di resistenza antiretrovirale.
Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, cui il virus è sensibile.
Se una modifica al regime antiretrovirale è necessaria per anomalie dello sviluppo neurologico, è opportuno includere nel nuovo regime agenti efficaci sul SNC (es. AZT).
Nella scelta dei nuovi farmaci vanno considerate palatabilità, numero, dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla cART.
In linea generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandato sostituire a questo un IP; se la cART fallita era basata su un IP, è raccomandato sostituire a questo un NNRTI.

Tabella 15 – Cambi terapeutici raccomandati

CAMBI TERAPEUTICI RACCOMANDATI	
Regime precedente	Possibili cambi raccomandati
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI[1] + IP
2 NRTI + IP	2 NRTI[1] + NNRTI[2] 2 NRTI[1]+ IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose[3] NRTI[1] + NNRTI[2] + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose[3]
3 NRTI	2 NRTIs[1] + [NNRTI[2]o IP] NRTIs[1] + [NNRTI[2] + IP]
Regimi falliti includenti: NRTI, NNRTI, IP	>1 NRTI[1] + IP di nuova generazione con booster di ritonavir a bassa dose[3] >1 NRTI + doppio IP con booster di ritonavir (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) [4] NRTI(s) + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose[3] + Enfuvirtide[5] e/o antagonista del CCR5[6] e/o inibitore dell'integrasi[6] L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci.

1. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive e i principi attivi andranno scelti sulla base del test di resistenza; inoltre, dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire 3TC in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a AZT, d4T e TDF.
2. La resistenza crociata tra NVP ed EFV limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI etravirina (ETV) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a NVP ed EFV in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici.
3. Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP.
4. Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per le associazioni di IP lopinavir/ritonavir con saquinavir e lopinavir/ritonavir con atazanavir.
5. Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.
6. Maraviroc e raltegravir, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (raltegravir) o antagonisti del recettore CCR5 (maraviroc), associati a un inibitore boosterato delle proteasi (darunavir), garantisce una risposta virologica migliore

Tabella 16 – Monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM)

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI (TDM)
Il TDM serve per valutare la concentrazione degli NNRTI e dei PI (non degli NRTI) utilizzati nella terapia antiretrovirale Il TDM è uno strumento utile per monitorare la terapia e non può essere usato da solo per comprendere le cause del fallimento terapeutico Il dato ottenuto con il TDM deve essere sempre interpretato con il farmacologo clinico
L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino: • Risposta clinica e virologica diverse dall'atteso • Pazienti pluritrattati con virus con ridotta sensibilità ai farmaci • Pazienti con potenziali difficoltà nell'assunzione dei farmaci includente una dieta sub-ottimale, malassorbimento, dosaggio scorretto, errori di somministrazione da parte del tutore o problemi di aderenza

Tabella 17 – Il test di resistenza

IL TEST DI RESISTENZA*	
Raccomandazioni alla esecuzione del test di resistenza	In tutti i bambini prima di iniziare la terapia In tutti i bambini prima di cambiare la terapia
Indicazioni all'esecuzione del test di resistenza genotipico	L'esecuzione del test è indicata quando la terapia ARV fallita è ancora in corso o è sospesa da non oltre 1 mese La raccomandazione attuale all'esecuzione del test di resistenza genotipico prevede una carica virale ≥ 1000 copie/mL La sua esecuzione può essere considerata anche con carica virale inferiore, compresa tra 500 e 1000 copie/mL, sebbene possa risultare inattendibile
Interpretazione del test di resistenza genotipica	L'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego Possono essere presenti resistenze crociate e mutazioni archiviate ai farmaci usati in precedenza Il consulto di un virologo o di database disponibili online è consigliabile per interpretare al meglio il risultato dei test di resistenza
* L'aggiunta del test fenotipico al test di resistenza genotipico è generalmente preferibile per pazienti con note o sospette multiple e complesse resistenze ai farmaci antiretrovirali, specialmente agli IP. Da considerare il test di resistenza su DNA provirale estratto da cellule mononucleate di sangue periferico	

Tabella 18 – Considerazioni sull'aderenza alla terapia antiretrovirale e strategie per il suo miglioramento

CONSIDERAZIONI SULL'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE E STRATEGIE PER IL SUO MIGLIORAMENTO	
Considerazioni generali: • Il successo virologico si ottiene con un'aderenza > 95% alle dosi corrette di terapia • L'aderenza alla terapia del bambino e dell'adolescente dipende dalla struttura familiare (genitori e/o tutori) ed è più difficile nell'età adolescenziale • La difficoltà a mantenere una perfetta aderenza è legata a vari fattori tra i quali la palatabilità dei farmaci, la complessità dei regimi terapeutici e la difficoltà di somministrazione (bambino fuori casa o visite di estranei)	
Interventi sulla terapia	**Interventi sul paziente e sulla famiglia**
• Scelta del momento opportuno per iniziare la terapia • Scelta del regime terapeutico più semplice • Semplificazione del regime terapeutico • Scelta dei farmaci più palatabili • Scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali • Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali	• Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella scelta della cadenza degli appuntamenti • Utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia • Condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico

Tabella 19 – Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

EFFETTI METABOLICI ASSOCIATI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI
Sindrome lipodistrofica: anomalie di distribuzione del grasso periferico (lipoatrofia, lipoipertrofia, forma combinata). I dati relativi a prevenzione e trattamento della lipodistrofia in età pediatrica sono ancora poco esaustivi. In Tabella 20 sono fornite le possibile indicazioni.
Dislipidemia: gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, forme miste). Interventi farmacologici vanno considerati: • In bambini di età ≥ 8 anni con valori di colesterolo LDL > 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL ≥ 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci) • In bambini di età < 8 anni con valori di colesterolo LDL > 500 mg/dl In Tabella 21 sono fornite le possibile indicazioni.
Alterazioni dell'omeostasi glucidica: insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (osservati anche in pediatria, sebbene con minor frequenza rispetto all'adulto). Interventi: • Dieta bilanciata • Esercizio fisico aerobico • 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

Complicanze cardiovascolari: aterosclerosi - processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia.
- Lo spessore intimale (IMT) delle carotidi è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica.
- Studi condotti in coorti pediatriche hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.

Tossicità mitocondriale: aumento di acido lattico plasmatico (asintomatico o associato a manifestazioni cliniche quali nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica fino al quadro di severa acidosi con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia). In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici.
In Tabella 22 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

Tabella 20 – Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia

INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA		
	Lipoatrofia	**Lipoipertrofia**
Prevenzione	Evitare l'uso di d4T e AZT	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale
Gestione	Modificare la cART sostituendo d4T e AZT con ABC o TDF	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale
Interventi chirurgici	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto	Si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
Interventi farmacologici	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo

Tabella 21 – Farmaci disponibili per il trattamento della dislipidemia in bambini e adolescenti

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI			
Classe dei farmaci	**Principale meccanismo d'azione**	**Esempio di farmaci**	**Effetti collaterali**
Statine*	Inhibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coA reduttasi	Lovastatina* Simvastaina* Pravastatina* Atorvastatina* Fluvastatina*	Miopatia Rabdomiolisi Aumento delle transaminasi epatiche Teratogenicità
Resine	Sequestrante degli acidi biliari	Colestiramina	Sintomi gastrointestinali Crampi Stipsi Meteorismo
Bloccanti dell'assorbimento di colesterolo	Inibitori selettivi dell'assorbimento di colesterolo	Ezetimide	Sintomi gastrointestinali
*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)			

Tabella 22 – Gestione dell'iperlattacidemia nel paziente in terapia cart

GESTIONE DELL'IPERLATTACIDEMIA NEL PAZIENTE IN TERAPIA CART			
Acido Lattico (mmol/L)	**Sintomi**	**Terapia cART**	**Terapia di supporto**
≤2	No	Nessuna modifica	No
≤2	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
>5	Si	Sospendere cART	Si
>10	No	Sospendere cART	Si
>10	Si	Sospendere cART	Si
- Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio. - La somministrazione di tiamina e riboflavina e con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.			

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI GENERALI

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

1. 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.

2. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC, In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am. Psychol. 1992 Sep; 47 (9):1102-14.

3. Arroll B, Khin N, Kerse N, Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. BMJ. 2003 Nov 15;327 (7424):1144-6.

4. 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.

5. Ickovics JR, Meade CS, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. AIDS Care 2002 Jun;14 (3): 309-18.

6. Williams I, Churchill D et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. 30th April 2012.

7. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, Cailleton V, Leport 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.

8. Preau M, Leport 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.

9. 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.

10. 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.

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

1. 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 Jan 3;275(5296):14.

2. Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T. Comparative frequencies of HIV low-level viremia between real-time viral load assays at clinically relevant thresholds. J Clin Virol. 2011 Dec;52 Suppl 1:S83-9. Epub 2011 Oct 12.

3. Ruelle J, Debaisieux L, Vancutsem E, De Bel A, Delforge ML, Piérard D, Goubau P. HIV-1 low-level viraemia assessed with 3 commercial real-time PCR assays show high variability. BMC Infect Dis. 2012 Apr 24;12(1):100. [Epub ahead of print]

4. Wirden M, Tubiana R, Marguet F et al: Impact of Discrepancies between the Abbott RealTime and Cobas TaqMan Assays for Quantification of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group M Non-B Subtypes_ J Clin Microb 2009, 47(5), 1543-45.

5. Babady NE, Germer JJ and Yao JDC: Results of the Abbott RealTime HIV-1 Assay for Specimens Yielding "Target Not Detected" Results by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test J Clin Microb 2010, 48(3); 969-71.

6. Paba P, Fabeni L, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. Performance evaluation of the COBAS/TaqMan HIV-1 v2.0 in HIV-1 positive patients with low viral load: a comparative study. J Virol Methods 2011;173(May (2)):399–402.

7. Karasi JC, Dziezuk F, Quennery L, et al. High correlation between the Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0 and the Abbott m2000 RealTime HIV-1 assays for quantification of viral load in HIV-1 B and non-B subtypes. J Clin Virol. 2011 Nov;52(3):181-6. Epub 2011 Aug 3.

8. Wirden M, Tubiana R, Fourati S, Thevenin M, Simon A, Canestri A, Ait-Arkoub Z,Soulie C, Marcelin AG, Katlama C, Calvez V. Upgraded Cobas Ampliprep-Cobas TaqMan Version 2.0 HIV-1 RNA Quantification Assay versus First Version: Correction of Underestimations. J Clin Microbiol. 2011 Jul;49 (7):2700-2.

9. Sire JM, Vray M, Merzouk M, Plantier JC, Pavie J, Maylin S, Timsit J, Lascoux-Combe C, Molina JM, Simon F, Delaugerre C. Comparative RNA quantification of HIV-1 group M and non-M with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 and Abbott Real-Time HIV-1 PCR assays. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Mar 1;56 (3):239-43.

10. Church D, Gregson D, Lloyd T, 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 Jan;49 (1):118-24.

11. Yukl S, Li P, Fujimoto K, Deeks S, Liegler T, Pandori M, Havlir D, and Wong J. Modification of the Abbott Real Time PCR Assay to Detect HIV-1 Plasma RNA Viral Loads <1 Copy/mL. 18° CROI, 27 febbraio – 2 marzo 2011, Boston, USA. Paper 656.

12. Amendola A, Bloisi M, Marsella P, Sabatini R, Bibbò A, Angeletti C, Capobianchi MR. Standardization and performance evaluation of "modified" and "ultrasensitive" versions of the Abbott RealTime HIV-1 assay, adapted to quantify minimal residual viremia. J Clin Virol. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print].

13. Bonora S, Nicastri E, Calcagno A, Gonzalez de Requena D, D'Ettorre 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 Mar;81(3):400-5.

14. Marcelin A-G, Lambert-Niclot S, Peytavin G, et al. Baseline HIV RNA Ultrasensitive Assay and Viral DNA Predict Rise in Plasma Viral Load in Patients of MONOI-ANRS 136 Trial (DRV/r Monotherapy vs 2 NRTI + DRV/r). 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 27- March 2, 2011. Paper #533.

15. Gianotti N, Galli L, Racca S, et al. Residual viraemia does not influence 1 year virological rebound in HIV-infected patients with HIV RNA persistently below 50 copies/mL. J Antimicrob Chemother. 2012 Jan;67(1):213-7. Epub 2011 Oct 10.

16. 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 Apr 4. [Epub ahead of print]

17. Charpentier C, Landman R, Laouénan C, et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. J Antimicrob Chemother. 2012 May 29. [Epub ahead of print]

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. March 27, 2012; 1–239.Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

19. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? Bollettino di informazione sui farmaci XIII 2006 n.5:217-221.

20. 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 Mar 1;54(5):724-32. Epub 2012 Jan 11.

21. Colafigli M, Torti C, Trecarichi EM, et al; 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 Mar 23. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03847.x. [Epub ahead of print]

22. Riva C, Lai A, Caramma I, et al. Transmitted HIV Type 1 drug resistance and Non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients from 1992 to 2005 in Italy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010 Jan;26(1):41-9.

23. Alteri C, Svicher V, Gori C et al, Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs BMC Infectious Diseases 2009, 9:111.

24. Lai A, Violin M, Ebranati E, et al. Transmission of resistant HIV type 1 variants and epidemiological chains in italian newly diagnosed individuals. AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]

25. Cossarini F, Boeri E, Canducci F, et al. Integrase and fusion inhibitors transmitted drug resistance in naive patients with recent diagnosis of HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Feb;56(2):e51-4.

26. Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors: right on schedule. Antivir Ther. 2011;16(2):137-40.

27. Franzetti M, Violin M, Antinori A, et al.; START Study. Substantial Decrease of Class Resistance: START Study, 2003 to 2010. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8 2012. Paper 734.

28. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri 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, Thiébaut 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 May;11(5):363-71.

29. Santoro MM, Armenia D, Calcagno A, et al. High pre-therapy viral load is associated with delayed and decreased control of HIV replication also at the time of modern HAART. 13th European AIDS Conference, 12-15 October 2011, Belgrade, Serbia. Abstract PS11/5.

30. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN,Freedberg KA. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. Clin Infect Dis. 2005 Nov 1;41(9):1316-23. Epub 2005 Sep 23.

31. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, DiGiambenedetto S, Cauda R, De Luca A. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). AIDS. 2002 Feb 15;16(3):369-79.

32. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet. 1999 Jun 26;353(9171):2195-9. Erratum in: Lancet 1999 Sep 25;354(9184):1128.

33. Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. Antivir Ther. 2004 Feb;9(1):27-36.

34. Waters L, Mandalia S and Asboe D: Successful use of genotypic resistance testing in HIV-1-infected individualswith detectable viraemia between 50 and 1000 copies/ml; AIDS 2006, Vol 20(5):778-779.

35. Codoñer FM, Pou C, Thielen A, et al. Added value of deep sequencing relative to population sequencing in heavily pre-treated HIV-1-infected subjects. PLoS One. 2011;6(5):e19461. Epub 2011 May 13.

36. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Shapiro J, Viciana P, Gonzàlez J et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana Trial. AIDS 2002, 16:209-218.

37. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, De Luca A, Mazzotta F, Antinori A, Ladina N, Micheli V, Orani A, Patroni A, Villani P, Lo Caputo S, Moretti F, Di Giambenedetto S, Castelnuovo F, Maggi P, Tinelli C, Carosi G; RADARMASTER Study Group. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rulesbased or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. Clin Infect Dis. 2005 Jun 15;40(12):1828-36. Epub 2005 May 12.

38. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, Asselin JJ, Cheung PK, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):466-74. Epub 2005 Jun 23.

39. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, Mayer H, Goodrich J, Whitcomb J, Gazzard BG. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J Infect Dis 2005 Mar 15; 191:866-872.

40. Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in tripleclass treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. J Infect Dis 2006 Jul 15; 194(2): 238-246.

41. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, Coakley E, Greaves W, Godfrey C, Skolnik PR, Timpone J, Rodriguez B, Gulick RM. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211.Clin Infect Dis 2007; 44 (4):591-5.

42. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, Bates M, Williamson DW, McCune JM, Price RW, Spudich SS, Lampiris H, Hoh R, Leigler T, Martin JN, Deeks SG. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1- infected patients with detectable viremia. J Infect Dis 2006; 194:926-30.

43. Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. J Infect Dis. 2006 Jul 15;194(2):238-46. Epub 2006 Jun 2.

44. 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 Apr;66(4):890-5. Epub 2011 Jan 28.

45. Svicher V, Balestra E, Cento V, Sarmati L, Dori L, Vandenbroucke I, D'Arrigo R, Buonomini AR, Van Marck H, Surdo M, Saccomandi 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 Apr;90(1):42-53. Epub 2011 Feb 22.

46. Toma J, Whitcomb JM, Petropoulos CJ, Huang W. Dual-tropic HIV type 1 isolates vary dramatically in their utilization of CCR5 and CXCR4 coreceptors. AIDS. 2010 Sep 10;24(14):2181-6.

47. Ceccherini-Silberstein, C. Alteri, M. Surdo, M.C. Puertas,P. Saccomandi, E. Balestra, D. Chapman, M. Lewys, B. Clotet, J. Martinez-Picado, H. Valdez, V. Svicher, C.F. Perno HIV-1 dual/mixed-tropic viruses can be inibite in vitro as in vivo by maraviroc: a refined analysis from patients enrolled in the phase-IIb study-A4001029. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention , 17-20 July 2011 Rome, Italy.

48. Gonzalez-Serna A, McGovern RA, Harrigan PR, Vidal F, Poon AF, Ferrando-Martinez S, Abad MA, Genebat M, Leal M, Ruiz-Mateos E. Correlation of the virological response to short-term maraviroc monotherapy with standard and deep-sequencing-based genotypic tropism prediction methods. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Mar;56(3):1202-7. Epub 2011 Dec 5.

49. Skrabal K, Low AJ, Dong W et al: Determining Human Immunodeficiency Virus Coreceptor Use in a Clinical Setting: Degree of Correlation between Two Phenotypic Assays and a Bioinformatic Model. J Clin Microbiol 2007; 45(2) 279–284.

50. Vandekerckhove L, Wensing A, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. Lancet Infect Dis 2011 May;11(5):394-407.

51. 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 Jul;33(3):195-206.

52. Nozza S, Svicher V, Canducci F, et al. Application of genotypic tropism testing in clinical practice: virological response in multiexperienced hiv-positive patients treated with maraviroc-based therapy. 2nd Italian Conference on AIDS and Retroviruses Firenze, 27 - 29 marzo 2011.

53. McGovern R, Dong W, Zhong X et al; Population-based Sequencing of the V3-loop Is Comparable to the Enhanced Sensitivity Trofile Assay in Predicting Virologic Response to Maraviroc of Treatment-naïve Patients in the MERIT Trial, abs 92, CROI 2010.

54. Recordon-Pinson P, Soulié C, Flandre P, Descamps D, Lazrek M, Charpentier C, Montes B, Trabaud MA, Cottalorda J, Schneider V, Morand-Joubert L, Tamalet C, Desbois D, Macé M, Ferré V, Vabret A, Ruffault A, Pallier C, Raymond S, Izopet J, Reynes J, Marcelin AG, Masquelier B; ANRS AC11 Resistance Study Group. Evaluation of the genotypic prediction of HIV-1 coreceptor use versus a phenotypic assay and correlation with the virological response to maraviroc: the ANRS GenoTropism study. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Aug;54(8):3335-40.

55. McGovern RA, Thielen A, Mo T, et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. AIDS. 2010 Oct 23;24(16):2517-25.

56. Sánchez V, Masiá M, Robledano C, et al. A highly sensitive and specific model for predicting HIV-1 tropism in treatment-experienced patients combining interpretation of V3 loop sequences and clinical parameters. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Jan;56(1):51-8.

57. Swenson LC, Mo T, Dong WW, et al. Deep sequencing to infer HIV-1 co-receptor usage: application to three clinical trials of maraviroc in treatment-experienced patients. J Infect Dis. 2011 Jan 15;203(2):237-45.

58. Swenson LC, Mo T, Dong WW, et al. Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc. Clin Infect Dis. 2011 Oct;53(7):732-42.

59. V Svicher, V Cento, G Rozera, I Abbate, MM Santoro, D Armenia, L Fabeni, G Palamara, A Latini, G Rizzardini, V Micheli, AR Buonomini, MP Trotta, A Antinori, M Andreoni, MR Capobianchi, F Ceccherini-Silberstein, CF Perno. The Genotypic False Positive Rate Determined by Population V3-Sequencing Predicts the Burden of X4 Minority Quasispecies. 9th European Workshop on HIV & Hepatitis_Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, Paphos, Cipro, 23-25 marzo 2011. Abstract O_19.

60. Soriano V, Perno CF, Kaiser R et al: When and how to use maraviroc in HIV-infected patients AIDS 2009, 23:2377–2385.

61. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Correlation between genotypic predictions based on V3 sequences and phenotypic determination of HIV-1 tropism AIDS 2008, 22:F11–F16.

62 Thielen A, Lengauer T. Geno2pheno[454]: a Web server for the prediction of HIV-1 coreceptor usage from next-generation sequencing data. Intervirology. 2012;55(2):113-7. Epub 2012 Jan 24.

63. Trabaud MA, Icard V, Scholtes C, et al. Discordance in HIV-1 co-receptor use prediction by different genotypic algorithms and phenotype assay: intermediate profile in relation to concordant predictions. J Med Virol. 2012 Mar;84(3):402-13. doi: 10.1002/jmv.23209.

64. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Genotypic Prediction of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF02-AG Tropism_ J Clin Microb, 2009, 47(7) 2292–2294.

65. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Prediction of HIV Type 1 Subtype C Tropism by Genotypic Algorithms Built From Subtype B Viruses. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:167–175.

66. Raymond S, Delobel P, Chaix ML, Cazabat M, et al. Genotypic prediction of HIV-1 subtype D tropism. Retrovirology. 2011 Jul 13;8:56.

67. Delgado E, Fernández-García A, Vega Y, et al Evaluation of genotypic tropism prediction tests compared with in vitro co-receptor usage in HIV-1 primary isolates of diverse subtypes. J Antimicrob Chemother. 2012 Jan;67(1):25-31. Epub 2011 Oct 18.

68. Svicher V, Alteri C, Montano M, et al.; DIVA group. Performance of genotypic tropism testing on proviral DNA in clinical practice: results from the DIVA study group. New Microbiol. 2012 Jan;35(1):17-25. Epub 2012 Jan 10.

69. 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. Epub 2011 Mar 21. Review.

70. Bellecave P, Paredes R, Soriano V, et al.; CHAIN WP2 Determination of HIV-1 Tropism from Proviral HIV-1 DNA in Patients with Suppressed Plasma HIV-1 RNA and Its Impact on Virologic Responses to Maraviroc. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8 2012. Paper 716.

71. Fransen S, Gupta S, Danovich R et al: Loss of Raltegravir Susceptibility by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is Conferred via Multiple Nonoverlapping Genetic Pathways J VIROL 2009, 83(22) 11440–11446.

72. Buzon MJ, Dalmau J, Puertas MC et al: The HIV-1 integrase genotype strongly predicts raltegravir susceptibility but not viral fitness of primary virus isolates; AIDS 2010, 24:17–25.

73. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. Antivir Ther. 2004;9(1):3-12.

74. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(4):1545-1548.

75. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, et al. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. Chem Biol Drug Des. 2008;71(4):298-305.

76. Rodes B, Sheldon J, Toro C, et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2006;57(4):709-713.

77. Roquebert B, Damond F, Collin G, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. J Antimicrob Chemother. 2008;62(5):914- 920.

78. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, et al. Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. J Virol. 1998;72(7):5425-5432.

79. Geretti AM, Fox ZV, Booth CL et al, Low-Frequency K103N Strengthens the Impact of Transmitted Drug Resistance on Virologic Responses to First-Line Efavirenz or Nevirapine-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2009, 52(5) 569-73.

80. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA et al, Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1 That Lead to Early Therapy Failure in Treatment-Naive and -Adherent Patients CID 2009:48.

81. Halvas EK, Wiegand A, Boltz VF et al, Low Frequency Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor–Resistant Variants Contribute to Failure of Efavirenz-Containing Regimens in Treatment-Experienced Patients J Infect Dis2010; 201:672–680.

82. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. JAMA. 2011 Apr 6;305(13):1327-35.

83. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ, Svarovskaia ES, Kozal MJ, Hullsiek KH, Miller MD, Bangsberg DR, Kuritzkes DR. Relationship between minority nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations, adherence, and the risk of virologic failure. AIDS. 2012 Jan 14;26(2):185-92.

84. Goujard C, Bonarek M, Meyer L et al: CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of diseaseprogression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. Clin Infect Dis 2006; 42:709– 715.

85. Yerly S, Gunthard HF, Fagard C et al: Proviral HIV-DNA predicts viral rebound and viral setpoint after structuredtreatment interruptions. AIDS 2004; 18:1951–1953.

86. Sarmati L, Andreoni C, Nicastri E et al: Prognostic Factors of Long-Term CD4+ Count-Guided Interruption ofAntiretroviral Treatment Journal of Medical Virology 2009; 81:481–487.

87. Burgard M, Boufassa F, Viard JP et al, Factors influencing peripheral blood mononuclear cell-associated HIV-1DNA level after long-term suppressive antiretroviral therapy in 236 patients, AIDS 2009, 23:2165–2171.

88. Viard JP, Burgard M, Hubert JB et al Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapyon CD4 cell count and HIV-1 DNA level. AIDS 2004; 18:45–49.

89. 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.

90. F Cossarini, N Gianotti, L Galli, S Salpietro, C Vinci, E Carini, M Clemanti, S Racca, A Lazzarin, and Antonella Castagna. Relationship Between Residual Plasma Viremia and HIV Proviral DNA Levels in Heavily Pre-treated Patients. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8 2012. Paper 350.

91. Marcelin AG, Lambert-Niclot S , Peytavin G, Duvivier C, Algarte-Genin M, Yazdanpanah Y, Girard PM, Katlama C, Calvez V, and Flandre P. Baseline HIV RNA Ultrasensitive Assay and Viral DNA Predict Rise in Plasma Viral Load in Patients of MONOI-ANRS 136 Trial. 18° CROI, 27 febbraio – 2 marzo 2011, Boston, USA. Paper 533.

92. 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 Feb;50(2):258-63. Epub 2011 Nov 30.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

1. Ledergerber, B., J. D. Lundgren, A. S. Walker, C. Sabin, A. Justice, P. Reiss, C. Mussini, F. Wit, A. d'Arminio Monforte, R. Weber, G. Fusco, S. Staszewski, M. Law, R. Hogg, F. Lampe, M. J. Gill, F. Castelli, A. N. Phillips, and P. Collaboration. 2004. 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 364:51-62.

2. Kunkl, A., D. Risso, M. P. Terranova, M. Girotto, B. Brando, L. Mortara, and P. B. Lantieri. 2002. Grading of laboratories on CD4+ T-lymphocyte evaluations based on acceptable data boundaries defined by the measurement error. Cytometry 50:117-126.

3. Barnett, D., B. Walker, A. Landay, and T. N. Denny. 2008. CD4 immunophenotyping in HIV infection. Nat Rev Microbiol 6:S7-15.

4. Glencross, D. K., G. Janossy, L. M. Coetzee, D. Lawrie, L. E. Scott, I. Sanne, J. A. McIntyre, and W. Stevens. 2008. 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 74 Suppl 1:S131-140.

5. Sandler, N. G., H. Wand, A. Roque, M. Law, M. C. Nason, D. E. Nixon, C. Pedersen, K. Ruxrungtham, S. R. Lewin, S. Emery, J. D. Neaton, J. M. Brenchley, S. G. Deeks, I. Sereti, D. C. Douek, and I. S. S. Group. 2011. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. J Infect Dis 203:780-790.

6. Marchetti, G., A. Cozzi-Lepri, E. Merlini, G. M. Bellistrì, A. Castagna, M. Galli, G. Verucchi, A. Antinori, A. Costantini, A. Giacometti, A. di Caro, A. D'arminio Monforte, and I. F. S. Group. 2011. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. AIDS 25:1385-1394.

7. Li, T., N. Wu, Y. Dai, Z. Qiu, Y. Han, J. Xie, T. Zhu, and Y. Li. 2011. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 53:944-951.

8. Kestens, L., G. Vanham, C. Vereecken, M. Vandenbruaene, G. Vercauteren, R. L. Colebunders, and P. L. Gigase. 1994. Selective increase of activation antigens HLA-DR and CD38 on CD4+ CD45RO+ T lymphocytes during HIV-1 infection. Clin Exp Immunol 95:436-441.

9. Sousa, A. E., J. Carneiro, M. Meier-Schellersheim, Z. Grossman, and R. M. Victorino. 2002. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. J Immunol 169:3400-3406.

10. Leligdowicz, A., J. Feldmann, A. Jaye, M. Cotten, T. Dong, A. McMichael, H. Whittle, and S. Rowland-Jones. 2010. Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection. J Infect Dis 201:114-122.

11. Damond, F., A. Benard, C. Balotta, J. Böni, M. Cotten, V. Duque, B. Ferns, J. Garson, P. Gomes, F. Gonçalves, G. Gottlieb, B. Kupfer, J. Ruelle, B. Rodes, V. Soriano, M. Wainberg, A. Taieb, S. Matheron, G. Chene, F. Brun-Vezinet, and A. E. V. E. S. Group. 2011. An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: results from the 2009 ACHI(E)V(2E) quality control study. J Clin Microbiol 49:3491-3497.

12. Gourlay, A. J., C. van Tienen, S. S. Dave, T. Vincent, S. L. Rowland-Jones, J. R. Glynn, H. C. Whittle, and M. F. van der Loeff. 2012. Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. Int J Infect Dis 16:e337-343.

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta

1. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med. 1996 Aug 15;125(4):257-64.
2. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2008 Jan;3(1):10-5.
3. 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. December 1, 2009; 1-161. Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
4. European AIDS Clinical Society. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5 2009. Available at: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
5. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. Infect Dis. 2004 May 15;189(10):1785-92.
6. 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.
7. Lockman S, Creek T. Acute maternal HIV infection during pregnancy and breast-feeding: substantial risk to infants. J Infect Dis. 2009 Sep 1;200(5):667-9.
8. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? AIDS. 2004 Mar 26;18(5):709-18.
9. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de Loes S, Phillips AN; CASCADE Collaboration. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. Antivir Ther.2007;12(2):189-93.
10. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Rouzioux C, Deveau C, Boufassa F, Delfraissy JF, Meyer L, Venet A; and the ANRS PRIMO and SEROCO Study Groups. Rapid CD4+ Cell Decrease After Transient cART Initiated During Primary HIV Infection (ANRS PRIMO and SEROCO Cohorts). J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 49(3):251-258.
11. Koegl C, Wolf E, Hanhoff N, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J, Goetzenich A Ac-DAG Study Group. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. Eur J Med Res. 2009 Jul 22;14(7):277-83.
12. Voirin N, Routy JP, Smith D, Baratin D, Trépo C, Cotte L, Touraine JL, Livrozet JM, Cooper DA, Ritter J, André P, Vanhems P. Effect of early initiation of highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-RNA viral load trends within 24 months of the onset of acute retroviral syndrome. HIV Med. 2008 Jul;9(6):440-4.
13. Stekler JD, Wellman R, Holte S, Maenza J, Stevens CE, Corey L, Collier AC. Are there benefits to starting antiretroviral therapy during primary HIV infection? Conclusions from the Seattle Primary Infection Cohort vary by control group. Int J STD AIDS. 2012 Mar;23(3):201-6.
14. Capiluppi B, Ciuffreda D, Quinzan GP, Sciandra M, Marroni M, Morandini B, Costigliola P,Guerra L, Di Pietro M, Fibbia GF, Visonà R, Cusini M, Bressi C, Tambussi G, Lazzarin A. Four drug-HAART in primary HIV-1 infection: clinical benefits and virologic parameters. J Biol Regul Homeost Agents. 2000 Jan-Mar;14(1):58-62.
15. Kilby JM, Lee HY, Hazelwood JD, Bansal A, Bucy RP, Saag MS, Shaw GM, Acosta EP, Johnson VA, Perelson AS, Goepfert PA; UAB Acute Infection, Early Disease Research Program (AIEDRP) Group. Treatment response in acute/early infection versus advanced AIDS: equivalent first and second phases of HIV RNA decline. AIDS. 2008 May 11;22(8):957-62.
16. Lécuroux C, Girault I, Boutboul F, Urrutia A, Goujard C, Meyer L, Lambotte O, Chaix ML, Martinez V, Autran B, Sinet M, Venet A; ANRS PRIMO Cohort, ANRS HIC Study Group; ANRS ALT Cohort; ANRS HIC Study Group. Antiretroviral therapy initiation during primary HIV infection enhances both CD127 expression and the proliferative capacity of HIV-specific CD8+ T cells. AIDS. 2009 Aug 24;23(13):1649-58.
17. Lewin SR, Murray JM, Solomon A, Wightman F, Cameron PU, Purcell DJ, Zaunders JJ, Grey P, Bloch M, Smith D, Cooper DA, Kelleher AD. Virologic determinants of success after structured treatment interruptions of antiretrovirals in acute HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Feb 1;47(2):140-47.
18. Tincati C, Biasin M, Bandera A, Violin M, Marchetti G, Piacentini L, Vago GL, Balotta C, Moroni M, Franzetti F, Clerici M, Gori A. Early initiation of highly active antiretroviral therapy fails to reverse immunovirological abnormalities in gut-associated lymphoid tissue induced by acute HIV infection. Antivir Ther. 2009;14(3):321-30.

19. Fidler S, Spartac Trial Investigators; The effect of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection: final results from an international randomised controlled trial; SPARTAC; Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17-20 July 2011- Rome, Italy; Abstract - WELBX06.

20. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, van der Ende ME, Soetekouw R, de Wolf F, Lange JM, Schuitemaker H, Prins JM; Primo-SHM Study Group, No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. PLoS Med. 2012 Mar;9(3):e1001196. Epub 2012 Mar 27.

21. Grijsen M, Koster G, van Vonderen M, van Kasteren M, Kootstra G, Steingrover R, de Wolf F, Prins J, Nieuwkerk P; the Primo□SHM study group. Temporary antiretroviral treatment during primary HIV-1 infection has a positive impact on health-related quality of life: data from the Primo-SHM cohort study. HIV Med. 2012 Apr 25. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01020.x. [Epub ahead of print]

22. Wyl Vv, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Kuster H, Battegay M, Bernasconi E, Cavassini M, Rauch A, Hirschel B, Vernazza P, Weber R, Joos B, Günthard HF; Swiss HIV Cohort Study-SHCS. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. PLoS One. 2011;6(11):e27463. Epub 2011 Nov 15.

23. Hogan CM, Degruttola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, Markowitz M, Connick E, Macatangay B, Tashima KT, Kallungal B, Camp R, Morton T, Daar ES, Little S; A5217 Study Team. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. J Infect Dis. 2012 Jan 1;205(1):87-96.

24. Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, Gill J, Bucher HC, Porter K. The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection. AIDS. 2008 Nov 30;22(18):2441-50.

Infezione cronica in assenza di sintomi di AIDS conclamato

1. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, Edwards A, Bang H, Nicotera J, Godfrey C, Gulick RM, Johnson WD Jr, Pape JW, Fitzgerald DW. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV adults in Haiti. NEJM 2010; 363(3): 257-265.

2. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. NEJM 2009; 360: 1815-1826.

3. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, Justice A, Goulet J, van Sighem A, de Wolf F, Bucher HC, von Wyl V, Esteve A, Casabona J, del Amo J, Moreno S, Meyer L, Perez-Hoyos S, Muga R, Lodi S, Lanoy E, Costagliola D, Hernan MA; When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-definig illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study; Ann Intern Med 2011; 154(8): 509-515.

4. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. AIDS 2010; 24(1): 123-137.

5. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009; 373: 1352-63.

6. Michele Jonsson Funk, Jennifer S Fusco, Stephen R Cole, James C Thomas, Kholoud Porter, Jay S Kaufman, Marie Davidian, Alice D White, Katherine E Hartmann, Joseph J Eron Jr for the writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. Arch Intern Med. 2011 Sep 26;171(17):1560-9.

7. Shepherd BE, Jenkins CA, Rebeiro PF, Stinnette SE, McGowan CC, Hulgan T, Sterling TR. Comparing three methods for estimating the optimal CD4 threshold for HAART initiation. 14th Observational Workshop on HIV Observational Databases, Sitges, Spain, 25th-27th March 2010 (abstract 10).

8. Mocroft A, Phillips AN; Fisher M, Clumeck N, Losso M, Lazzarin A, Fatkenheuer G, Lundgren JD for the EuroSida Group. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet 2007; 370: 407-413.

9. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, Crane HM, Willig J, Mugavero M, Saag M, Martin JN, Deeks SG. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. Clin Infect Dis 2009;48:787-794.

10. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, Skowron G, Skolnik PR, Shafer RW, Pollard RB and the AIDS Clinical Trials Group 384. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384. Clinical Infectious Diseases 2009; 48: 350-361.

11. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord

Lewden C,,Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A,Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary-Krause M, Leport C, Perez-Hoyos S, Sobrino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J, and Cheˆne G. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 **5**500/mm3 compared with the general population: evidence from a large . International Journal of Epidemiology 2012;41:433–445

12. Nosyk B, Montaner JS. The evolving landscape of the economics of HIV treatment and prevention. PLoS Med. 2012 Feb;9(2):e1001174.
13. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, Shannon K, Harrigan PR, Hogg RS, Daly P, Kendall P. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population based-study. Lancet 2010; 376 (9740): 532-539.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaudo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011 ;365(6):493-505.
15. Cohen MS, Muessig KE, Smith MK, Powers K Kashuba ADM. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflict and consensus. AIDS, 2012,26,00.
16. Torti C, Gennaro N, Quiros-Roldan E, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, Ladisa N, Lo Caputo S, Paraninfo G, Sighinolfi L, Costarelli S, Castelnuovo F, Leone S, Carosi G, Tramarin A, Italian MASTER Cohort. Cost-effectivnes of initial HAART regimens by official guidelines of antiretroviral therapy in the Italian MASTER Cohort; Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17-20 July 2011- Rome, Italy; Abstract - MOPE229.
17. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Cost savings associated with early antiretroviral therapy initiation. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17-20 July 2011- Rome, Italy; Abstract – MOPE204.
18. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. AIDS 2008; 22: 1463-73.
19. d'Arminio Monforte A. et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. AIDS 2008. 22: 2143-53.
20. Robertson KR et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS 2007. 21: 1915-21.
21. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. Neurology 2009; 73(5):342-348.
22. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell count >350 cells/mm3 does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47: 27-35.
23. Szczach LA et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal disease associated with HIV infection. Kidney Int 2004. 66: 1145-52.
24. Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, Torti C, Costantini A, Narciso P, Ghinelli F, Antinori A, d'Arminio Monforte A; Icona Foundation Study Group. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. Clin Infect Dis. 2010 May 1;50(9):1316-21.
25. Matthews GV et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfected antiretroviral naive individuals in Thailand. Hepatology 2008. 48: 1062-69.
26. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, Poggio A, Pagano G, Tositti G, Cadeo G, Macor A, Toti M, D'Arminio Monforte A; Italian Cohort Naive Antiretrovirals Study Group. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. Arch Intern Med. 2002 Oct 14;162(18):2125-32.
27. Hoffman RM, Black V, Technau K, van der Merwe KJ, Currier J, Coovadia A, Chersich M. Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy Duration and Regimen on Risk for Mother-to-Child Transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Mar 8 PMID: 20216425.
28. Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS 2009. 23: 1397-404.

29. Reynolds S et al. ART reduced the rate of sexual transmission of HIV among HIV-discordant couples in rural Rakai, Uganda. Abstract 52a presentato alla 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 8-11 Febbraio 2009; Montreal, Canada.

Infezione cronica con AIDS

1. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4:e5575.
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med 2011; 365 (16): 1492-1501.
3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy for HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med 2011; 365 (16): 1471-1481.
4. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med 2011; 365 (16): 1482-1491.
5. 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.
6. Chang C, Dorasamy A, Elliott J, Naranbhai V, Gosnell B, Mahabeer Y, Moosa Y, Ndung'u T, French M, and Lewin S. HIV^{+} Patients with CM Who Attain CSF Sterility Pre-cART Commencement Experience Improved Outcomes in the First 24 Weeks. In Program and Abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Seattle 2012, USA Abstract 995.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. Oncologist. 2005 Jun-Jul;10(6):412-26
11. Berretta M, Lleshi A, Cappellani A, et al. 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.
12. 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.
13. 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

1. 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 Jan 19;354(3):251-60.
2. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 15;43(5):535-40.
3. 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-naive patients: 144-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Jan 1;47(1):74-8.
4. 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.
5. 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 Oct 15;204(8):1191-201.
6. 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 Apr 5;154(7):445-56.
7. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir 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 May 15;358(20):2095-106.
8. Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, Miller MD, McColl DJ; Study 934 Team. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naïve subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Oct 1;52(2):209-21.
9. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. AIDS. 2012 Apr 26.
10. Soriano V, Arasteh K, Migrone H., et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumavate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. Antivir. Ther. 2011; 16(3):339-348
11. Dejesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. Int J Clin Pract. 2011 Dec;65(12):1240-9.
12. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczer 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.
13. 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-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Mar 1;53(3):323-32.
14. Uy J, Yang R, Wirtz V, Sheppard L, Farajallah A, McGrath D. Treatment of advanced HIV disease in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients receiving once-daily atazanavir/ritonavir or twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. AIDS Care. 2011 Nov;23(11):1500-4. Epub 2011 Jul 7.
15. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS 2009 Aug 24;23(13):1679-88.

16. Fourie J, Flamm J, Rodriguez-French A, Kilby D, Domingo P, Lazzarin A, Ballesteros J, Sosa N, Van De Casteele T, DeMasi R, Spinosa-Guzman S, Lavreys L. Effect of baseline characteristics on the efficacy and safety of once-daily darunavir/ ritonavir in HIV-1-infected, treatment-naïve ARTEMIS patients at week 96. HIV Clin Trials. 2011 Nov-Dec;12(6):313-22.

17. Orkin C, DeJeesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Van de Casteele T, Lathouwers E, and Spinoza-Guzman S. ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) versus lopinavir/r (LPV/r) in treatment-naïve HIV-1-infected adults. J of the International AIDS Society 2010, 13 (suppl 4):P3

18. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Casteele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. Antivir Ther. 2011;16(1):99-108.

19. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, Bredeek UF, Jayaweera D, Guittari CJ, Larson P, Schutz M, Raffi F. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Apr 1;50(4):367-74.

20. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS; HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS. 2009 Jul 31;23(12):1547-56.

21. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczer D, Rubio R, Gibbs S, Marsh T, Naylor C, Fredrick L, Bernstein B. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naive subjects through 48 weeks. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Apr 15;50(5):474-81

22. Pulido F, Estrada V, Baril JG, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. HIV Clin Trials. 2009;10(2):76-87.

23. 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 InfectDis. 2011 Dec;11(12):895.

24. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term Treatment With Raltegravir or Efavirenz Combined With Tenofovir/Emtricitabine for Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-1–Infected Patients: 156-Week Results From STARTMRK. Clin Infect Dis. 2011 October 15;53(8):807–816. 2011.

25. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796–806.

26. Young B, Vanig T, DeJesus E, Hawkins T, St Clair M, Stancil B, Ha B, Shield Study Team. 96-week results of a pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the SHIELD trial. HIV Clin Trials. 2011 Jul-Aug;12(4):228-33.

27. 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-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis. 2004 Oct 1;39(7):1038-46. Epub 2004 Sep 10.

28. Jean-Michel Molina,Pedro Cahn, Beatriz Grinsztejn, Adriano Lazzarin, Anthony Mills, Michael Saag, Khuanchai Supparatpinyo, Sharon Walmsley, Herta Crauwels, Laurence T Rimsky, Simon Vanveggel, Katia Boven, on behalf of the ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. The Lancet - 16 July 2011; Vol. 378, Issue 9787, Pages 238-246.

29. Calvin J Cohen, Jaime Andrade-Villanueva, Bonaventura Clotet, Jan Fourie, Margaret A Johnson, Kiat Ruxrungtham, Hao Wu, Carmen Zorrilla, Herta Crauwels, Laurence T Rimsky, Simon Vanveggel, Katia Boven, on behalf of the THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. The Lancet - 16 July 2011; Vol. 378, Issue 9787, Pages 229-237.

30. 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 May 1;60(1):33-42.

31. Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir and abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: a pilot study. AIDS. 2012 Mar 13;26(5):649-51.
32. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. JAMA. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
33. Cassetti I, Madruga JV, Etzel A, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naive patients through seven years. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUPE0057.
34. Kimberly Y Smith, Winkler G Weinberg, Edwin DeJesus, Margaret A Fischl, Qiming Liao, Lisa L Ross, Gary E Pakes, Keith A Pappa and C Tracey Lancaster for the ALERT (COL103952) Study Team Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. AIDS Research and Therapy 2008, 5:5.
35. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schürmann D, Bellos NC, DeJesus E, Gladysz A, Garris C, Yeo J. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients AIDS. 2004 Jul 23;18(11):1529-37.
36. CB Hicks, E Dejesus, LM Sloan, and others. Comparison of Once-Daily Fosamprenavir Boosted with Either 100 or 200 mg of Ritonavir, in Combination with Abacavir/Lamivudine: 96-Week Results from COL100758. AIDS Research and Human Retroviruses 25(4). April 2009.
37. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, Dejesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E, Reeves JD, Reyes-Teran G, Westby M, Van Der Ryst E, Ive P, Mohapi L, Mingrone H, Horban A, Hackman F, Sullivan J, Mayer H. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J Infect Dis. 2010 Mar 15;201(6):803-13.
38. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, Fredrick LM, Podsadecki TJ, Nilius AM. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the PROGRESS study, 48-week results. HIV Clin Trials. 2011 Sep-Oct;12(5):255-67.
39. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe JC Jr, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podsadecki TJ, Norton M, Nilius A. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral (ARV)-naïve Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Jun 25.
40. S. Nozza, L. Galli, A. Antinori, M. Di Pietro, C. Tommasi, M. Zaccarelli, R. Fezza, S. Bonora, G. Tambussi, A. Lazzarin, VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. IAS Conference, Rome July 2011, abs CDB325.
41. Portsmouth S, Craig C, Mills A, et al. 48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078). 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 17-20, 2011. Rome. Abstract TUAB0103.
42. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis.AIDS. 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
43. C Okoli, M Siccardi, S Thomas-William, N Dufty, K Khonyongwa, J Ainsworth, J Watson, R Cook, K Gandhi, G Hickinbottom, A Owen, and S Taylor. Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 671–674.
44. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Peytavin G, Spire B, Allavena C, Diemer M, May T, Schmit JL, Duong M, Calvez V, Lang JM. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2009 Feb;63(2):380-8. Epub 2008 Nov 25.
45. DeJesus E et al. "Raltegravir-based Therapy Demonstrates Superior Virologic Suppression and Immunologic Response Compared with Efavirenz-based Therapy, with a Favorable Metabolic Profile Through 4 Years in Treatment-naïve Patients: 192 Week Results from STARTMRK" IDSA 2011; Abstract 405.

COME CONTINUARE DOPO LA SOPPRESSIONE VIROLOGICA: STRATEGIE DI OTTIMIZZAZIONE DELLA cART

Semplificazione schematica (de-intensificazione)

1. R. Andrade, E. Villarreal-Williams, M. Mall, A. Shillington, M. Pasley, R. Trinh, S. Schrader. A pilot study: lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) as dual agents in antiretroviral (ARV) naïve HIV-infected subjects (the LOREDA study). IAS Conference, Rome July 2011, abs CDB354.
2. De Luca A, Doino M, Fabbiani M, Bracciale L, Ciccarelli N, Colafigli M, Farina S, Sidella L, D'Avino A, Mondi A, Murri R, Cauda R, Di Giambenedetto S. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine qd in patients on two NRTIs plus atazanavir/ritonavir with optimal virologic control: 48 weeks safety and efficacy results from a pilot study (Atazanavir and Lamivudine Simplification Study, ATLAS). IAS Rome, July 2011 CDB357.
3. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Doino M, Farina S, Mondi A, Colafigli M, Sidella L, D'Avino A, Fanti I, Bracciale L, Cauda R, De Luca A. Evolution of bone mineral density and metabolism and of subcutaneous fat in patients enrolled in the atazanavir/r + lamivudine simplification study (ATLAS). IAS Rome, July 2011 CDB468.
4. Negredo E, Moltó J, Burger D, Côté H, Miró O, Ribalta J, Martínez E, Puig J, Ruiz L, Salazar J, López S,Montaner J, Rey-Joly C, Clotet B. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral experienced patients (NEKA study). J AIDS 2005;38:47-52.
5. Negredo E, Miró O, Rodríguez-Santiago B, Garrabou G, Estany C, Masabeu A, Force L, Barrufet P, Cucurull J, Domingo P, Alonso-Villaverde C, Bonjoch A, Morén C, Pérez-Alvarez N, Clotet B; MULTINEKA Study Group. Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). Clin Infect Dis. 2009 Sep 15;49(6):892-900.
6. J Burgos, M Crespo, V Falco, A Curran, A Imaz, P Domingo, D Podzamczer, M G Mateo, E Van den Eynde, S Villar and E Ribera. Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2012.
7. Ruth Soto-Malave, Adebayo Lawal, Jacques Reynes, Federico Pulido, Joseph Gathe, Min Tian, Linda Fredrick, Thomas Podsadecki, Angela Nilius. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral-Naïve Subjects: 96-Week Efficacy and Safety Results of the PROGRESS Study. XV Congreso Panamericano De Infectología • Punta del Este, Uruguay, 7-11 April 2011, abs SO3-17.
8. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe JC Jr, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podsadecki TJ, Norton M, Nilius A. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral (ARV)-naïve Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Jun 25.
9. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, Eaton ME, Del Rio C, Lennox JL. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Apr 20. Epub ahead of print.
10. Taiwo B, Zheng L, Gallien S et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1–infected patients (ACTG A5262). AIDS 2011;25:2113-2122.
11. Bedimo R, Drechsler H, Turner D et al. RADAR study: raltegravir combined with boosted darunavir has similar safety and antiviral efficacy as tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. 6th International AIDS Society, Rome, Italy, July 17-20, 2011, abstract MOPE214.
12. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E. For the SPARTAN Clinical Trial Group. The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects. XVIII International AIDS conference. July 18-23, 2010. Vienna, abs THLBB204.
13. S. Nozza, L. Galli, A. Antinori, M. Di Pietro, C. Tommasi, M. Zaccarelli, R. Fezza, S. Bonora, G. Tambussi, A. Lazzarin, VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. IAS Conference, Rome July 2011, abs CDB325.
14. Portsmouth S, Craig C, Mills A et al. 48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV-1. 6th International AIDS Society, Rome, Italy, July 17-20, 2011, abstract TUAB0103.
15. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, Pérez-Elias MJ, Iribarren JA, Rubio R, Ocampo A, Sánchez-Conde M, Knobel H, Arazo P, Sanz J, López-Aldeguer J, Montes ML, Pulido F; OK04 Study Group.

Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jun 1;51(2):147-52.

16. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, King MS, Bernstein BM, Brun SC, Hanna GJ. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. J Infect Dis. 2008 Jul 15;198(2):234-40.
17. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. AIDS. 2009 Jan 28;23(3):279-91.
18. Cahn P, Montaner J, Junod P, Patterson P, Krolewiecki A, et al. 2011 Pilot, Randomized Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of Simplified LPV/r Maintenance Therapy in HIV Patients on the 1st PI-Based Regimen. PLoS ONE 6(8): e23726. doi:10.1371/journal.pone.0023726.
19. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, King MS, Bernstein BM, Brun SC, Hanna GJ. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. J Infect Dis. 2008 Jul 15;198(2):234-240.
20. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, Rubio R, González-García J, Miralles P, Pérez-Elías MJ, Ocampo A, Hernando A, Estrada V, Clotet B, Podzamczer 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.
21. F. Pulido, J. Arribas, OK04 Study Group. No effect of HCV infection on virological response 96 weeks after simplification to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy (MT) in the OK04 trial. IAS Conference, Rome July 2011, abs MOPE217.
22. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moecklinghoff C. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. AIDS. 2010 Jan 16;24(2):223-30.
23. C Katlama, MA Valantin, M Algarte-Genin, C Duvivier, S Lambert-Niclot, PM Girard, JM Molina, B Hosten, S Pakianather, G Peytavin, AG Marcelin, P Flandre. A randomized multicenter study to compare the efficacy of a monotherapy of darunavir to a triple therapy with 2 nucleosides analogues combined to darunavir/r in HIV infected patients with full viral suppression. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention July 2009 Abstract WELBB102.
24. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C, Arribas J. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. J Antimicrob Chemother. 2011 Aug;66(8):1878-85.
25. Arribas J, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C, The MONET trial: week 144 analysis of efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy versus DRV/r + 2NRTIs, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. IAS Conference, Rome July 2011, abs MOPE216.
26. Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM, Bastow B, Thal G, Woodward W, Godfrey C, Wiegand A, Maldarelli F, Palmer S, Coffin JM, Mellors JW, Swindells S. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. J Infect Dis. 2009 Mar 15;199(6):866-71.

Semplificazione gestionale

1. Valentina Svicher, Claudia Alteri, Carlo Federico Perno. Revising the concept of genetic barrier according to combination therapy. HAART, HIV correlated pathologies and other infections. 2011 413:418.
2. Palacios R, Hidalgo C, Ríos MJ, Rivero A, Muñoz L, Lozano F, Gutiérrez-Ravé V, Gálvez MC, del Arco A, Santos J. Effectiveness and safety of simplification from tenofovir-lamivudine (TDF-3TC) to tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC) co-formulation (Truvada) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Apr;28(4):399-402. Epub 2008 Oct 8.
3. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, Bai F, Orofino G, Sighinolfi L, Gori A, Suter F, Maggiolo F. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Preference and Adherence 2010; 4:115-125.
4. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, Chesney M, Telzak EE, Friedland G, Mannheimer SB. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. AIDS. 2008 Jan 2;22(1):75-82.
5. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McColl D, Seekins D, Farajallah A; AI266073 Study Group. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified

antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jun 1;51(2):163-74.

6. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J et al. Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-1-infected subjects with viral suppression: ETRA-switch study. 51st ICAAC; Chicago, IL; September 17-20, 2011. Abstract H2-785.
7. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, Dalmau 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. 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.
9. Martinez E, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study AIDS. 2010 Jul 17;24 (11):1697-707.
10. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, Podzamczer 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.
11. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, Raffi F, Weiss L, Meynard JL, Yazdanpanah Y, Delaugerre C, Madelaine-Chambrin I, Aboulker JP, Molina JM; EASIER ANRS 138 study group. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. Clin Infect Dis. 2009 Oct 15;49(8):1259-67.
12. Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Moltó J, Martin-Iguacel R, Caum C, Podzamczer D, Clotet B. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. HIV Clin Trials. 2009 Nov-Dec;10(6):432-8.
13. Grant PM, Palmer S, Bendavid E, Talbot A, Slamowitz DC, Cain P, Kobayashi SS, Balamane M, Zolopa AR. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. J Clin Virol. 2009 Dec;46(4):305-8. Epub 2009 Oct 12.
14. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. AIDS. 2008 Jun 19;22(10):1224-6.
15. Towner W, Klein D, Kerrigan HL, Follansbee S, Yu K, Horberg M Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug 1;51(4):367-73.
16. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczer 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.

Altre strategie di switch terapeutico

1. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, Cheng AK, Enejosa J; Study 903E Team. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. HIV Clin Trials. 2007 Nov-Dec;8(6):381-90.
2. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, Bonnefont-Rousselot D, Pétour P, Aubron-Olivier C, Costagliola D, Katlama C; TOTEM trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65(3):556-561.
3. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, Ewan J, Liu H, Ebrahimi R, Reilly G; SWEET (Simplification With Easier Emtricitabine Tenofovir) group UK. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug 15;51(5):562-8.
4. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, Hoy J, Workman C, Doong N, Freund J, Cooper DA; Mitochondrial Toxicity Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. AIDS. 2004 Apr 30;18(7):1029-36.
5. DeJesus E, Ruane P, McDonald C, Garcia F, Sharma S, Corales R, Ravishankar J, Khanlou H, Shamblaw D, Ecker J, Ebrahimi R, Flaherty J; COMET Study Team. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected

patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. HIV Clin Trials. 2008 Mar-Apr;9(2):103-14.

6. Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García-Palomo D, Chocarro A, Labarga P, Muñoz-Sánchez MJ, Echevarría S, Oteo JA, Uriz J, Letona S, Fariñas MC, Peralta G, Pinilla J, Ferrer P, Alvarez ML, Iribarren JAEffectiveness and safety of simplification therapy with once-daily tenofovir, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART. HIV Clin Trials. 2007 Sep-Oct;8(5):328-36.
7. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK.A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy.AIDS. 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
8. Martínez E, Arranz JA, Podzamczer D, Loncá M, Sanz J, Barragán P, Ribera E, Knobel H, Roca V, Gutiérrez F, Blanco JL, Mallolas J, Llibre JM, Clotet B, Dalmau D, Segura F, Arribas JR, Cosín J, Barrufet P, Casas E, Ferrer E, Curran A, González A, Pich J, Cruceta A, Arnaiz JA, Miró JM, Gatell JM; BICOMBO Study Team. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Jul 1;51(3):290-7.
9. Martin A, Bloch M, Amin J, David Baker,3,4,5 David A. Cooper,1 Sean Emery,1 and Andrew Carr4,5; for the STEAL Study Group. Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine: A Randomized, 96−Week Trial. Clinical Infectious Diseases 2009;49:1591–1601.
10. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, Ostergaard L, Langdahl BL, Laursen AL. Comparison of Bone and Renal Effects In HIV-infected Adults Switching to Abacavir or Tenofovir Based Therapy in a Randomized Trial. PLoS One. 2012;7(3):e32445.
11. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, Mandalia S, Perry N, Nicola M, Nelson M. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. AIDS. 2011 Jan 2;25(1):65-71.
12. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier IK, Cavassini M, Fayet-Mello A, Elzi L, Genné D, Rauch A, Bernasconi E, Hirschel B; Swiss HIV Cohort Study. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. AIDS. 2011 Jan 2;25(1):57-63.
13. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, Elzi L, Rauch A, Bernasconi E, Schmid P, Hirschel B. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). AIDS. 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
14. Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract WELBB103.
15. Delfraissy JF, Moreno S, Sanz-Moren J, et al. Efficacy and safety of 48-week maintenance with QD ATV vs ATV/r (both + 2NRTIs) in patients with VL < 50 c/mL after induction with ATV/r + 2NRTIs: study AI424136. Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, Scotland. Abstract O42.
16. 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 (AI424-097) 48-week results. Clin Infect Dis. 2007 Jun 1;44(11):1484-92. Epub 2007 Apr 25.
17. Mallolas J, Podzamczer 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, Llibre JM, Dalmau 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.
18. Cahn P et al Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. AIDS. 2011 Apr 24;25(7):929-39.

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO E STRATEGIE ALTERNATIVE

Gestione del Fallimento Terapeutico

1. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. AIDS. 2006;20(3):371-377.
2. Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Gatell JM, Domingo P, Paredes R, Sharkey M, Palmer S, Stevenson M, Clotet B, Blanco J,Martinez-Picado J. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. Nat Med. 2010Apr;16(4):460-5.
3. Wilkin T, Lalama C, Tenoria A, et al maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despit sustained virological suppression: ACTG 5256 17^ CROI San Francisco february 16-19 2010.
4. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. AIDS. 2007;21(8):939-946.
5. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. AIDS. 2005;19(6):569-575.
6. Lacombe K, Pacanowski J, Meynard JL, et al. Risk factors for CD4 lymphopenia in patients treated with a tenofovir/didanosine high dose-containing highly active antiretroviral therapy regimen. AIDS. 2005;19(10):1107-1108.
7. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. Clin Infect Dis. 2005;41(6):901-905.
8. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, et al. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;25(1):36-43.
9. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet. 2001;358(9295):1760-1765.
10. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA. 2005;293(7):817-829.
11. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS. 2002;16(14):1967-1969.
12. Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Domingo P, Gatell JM, Larrouse M, Gutierrez M, Palmer S, Stevenson M, Blanco J, Martinez-Picado J, Clotet B. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. Antivir Ther. 2012; 17(2):355-64.
13. Gandhi RT, Zheng L, Bosch RJ, Chan ES, Margolis DM, Read S, Kallungal B, Palmer S, Medvik K, Lederman MM, Alatrakchi N, Jacobson JM, Wiegand A, Kearney M, Coffin JM, Mellors JW, Eron JJ; AIDS Clinical Trials Group A5244 team. The effect of raltegravir intensification on low-level residual viremia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. PLoS Med. 2010;7(8).

Gestione del primo fallimento virologico

1. Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunctionwith a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract H-916.
2. Tozzi V, Zaccarelli M, Narciso P, Trotta MP, Ceccherini-Silberstein F, De Longis P, D'Offizi G, Forbici F, D'Arrigo R, Boumis E, Bellagamba R, Bonfigli S,Carvelli C, Antinori A, Perno CF. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase potentially associated with hypersusceptibility to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors: effect on response to efavirenz-based therapy in an urban observational cohort. J Infect Dis. 2004 May 1;189(9):1688-95.
3. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, Walker ML, Xu X, Zhao J, Teppler H, Dinubile MJ, Rodgers AJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. Clin Infect Dis. 2011; 53(8):807-16.

4. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, Pattery T, Garcia F, Gutierrez F, Caballero E, Van Houtte M, Soriano V, de Mendoza C; on behalf of the SINRES Group. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(6):2873-2878.

5. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, Tomberlin GH, Carter HL 3rd, Broderick T, Sigethy S, Seki T, Kobayashi M, Underwood MR. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(10):4552-9.

6. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, Rockstroh JK, Schechter M, Katlama C, Markowitz M, Yeni P, Loutfy MR, Lazzarin A, Lennox JL, Clotet B, Zhao J, Wan H, Rhodes RR, Strohmaier KM, Barnard RJ, Isaacs RD, Nguyen BY; BENCHMRK Study Teamsa. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. Clin Infect Dis. 2010; 50(4):605-12.

7. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, Dejesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E, Reeves JD, Reyes-Teran G, Westby M, Van Der Ryst E, Ive P, Mohapi L, Mingrone H, Horban A, Hackman F, Sullivan J, Mayer H. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J Infect Dis. 2010; 201(6):803-13.

8. Swenson LC, Mo T, Dong WW, Zhong X, Woods CK, Thielen A, Jensen MA, Knapp DJ, Chapman D, Portsmouth S, Lewis M, James I, Heera J, Valdez H, Harrigan PR. Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc. Clin Infect Dis. 2011; 53(7):732-42.

9. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R,Woodfall B; DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.

10. Johnson LB, Saravolatz LD Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor Clin Infect Dis. 2009 Apr 15;48(8):1123-8.

11. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS. 2009;23(17):2289-2300.

12. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008;359(4):339-354.

13. 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.

14. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008;359(14):1429-1441.

15. 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.

Gestione dei fallimenti successivi

1. Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group, Costagliola D, Lodwick R,Ledergerber B, Torti C, van Sighem A, Podzamczer D, Mocroft A, Dorrucci M,Masquelier B, de Luca A, Jansen K, De Wit S, Obel N, F√§tkenheuer G, Touloumi G,Mussini C, Castagna A, Stephan C, Garc√≠a F, Zangerle R, Duval X, Perez-Hoyos S,Meyer L, Ghosn J, Fabre-Colin C, Kjaer J, Chene G, Garup J, Phillips A. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohortstudy. Lancet Infect Dis. 2012 Feb;12(2):119-27.

2. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, Torti C, Teira R, Dorrucci M, Ledergerber B, Mocroft A, Podzamczer D, Cozzi-Lepri A, Obel N, Masquelier B, Staszewski S,,Garc√≠a F, De Wit S, Castagna A, Antinori A, Judd A, Ghosn J, Touloumi G, Mussini C, Duval X, Ramos J, Meyer L, Warsawski J, Thorne C, Masip J, P√©rez-Hoyos S, Pillay D, van Sighem A, Lo Caputo S, G√ºnthard H, Paredes R, De Luca A, Paraskevis D, Fabre-Colin C, Kjaer J, Ch√™ne G, Lundgren JD, Phillips AN. Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. Arch Intern Med. 2010 Mar 8;170(5):410-9.

3. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Mar 1;59(3):294-9.

4. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE),Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, Ramos JT,Warsawski J, Thorne C, Noguera-Julian A, Obel N, Costagliola D, Tookey PA, Colin C, Kjaer J, Grarup J, Chene G, Phillips A. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. Lancet. 2011 May7;377(9777):1580-7.

5. Raph L. Hamers, Kim C. E. Sigaloff, Annemarie M. Wensing, Carole L. Wallis, Cissy Kityo, Margaret Siwale, Kishor Mandaliya, Prudence Ive, Mariette E. Botes,,Maureen Wellington, Akin Osibogun, Wendy S. Stevens, Tobias F. Rinke de Wit, Rob Schuurman, and the PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER) Patterns of HIV-1 Drug Resistance After First-Line Antiretroviral Therapy (ART) Failure in 6 Sub-Saharan African Countries: Implications for Second-Line ART Strategies Clin Infect Dis. (2012) 54(11): 1660-1669

6. Cossarini F, Boeri E, Canducci F, Salpietro S, Bigoloni A, Galli L, Spagnuolo V, Castagna A, Clementi M, Lazzarin A, Gianotti N. Integrase and fusion inhibitors transmitted drug resistance in naive patients with recent diagnosis of HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Feb;56(2):e51-4.

7. Boyd SD, Maldarelli F, Sereti I, Ouedraogo GL, Rehm CA, Boltz V, Shoemaker D, Pau AK. Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF_AG-infected patient. Antivir Ther. 2011;16(2):257-61.

8. Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors:right on schedule. Antivir Ther. 2011;16(2):137-40.

9. Anderson D, Demasi R, Delaitsch L, Surles T, Coate B. Week 96 Outcomes of Patients With Less Treatment Experience Versus More Treatment Experience Receiving Etravirine in the DUET Trials. Curr HIV Res. 2012 Apr 1;10(3):256-61.

10. Girard PM, Campbell T, Grinsztejn B, Hartikainen J, Rachline A, Nijs S, Witek J. Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of etravirine: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest. HIV Med. 2012 Mar 14.

11. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, Towner W, Haubrich R, Nijs S, Vingerhoets J, Woodfall B, Witek J. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Do VT, Higginson RT, Fulco PP. Raltegravir dosage adjustment in HIV-infected patients receiving etravirine. Am J Health Syst Pharm. 2011 Nov 1;68(21):2049-54. :

17. Gutiérrez-Valencia A, Martin-Peña R, Torres-Cornejo A, Ruiz-Valderas R,Castillo-Ferrando JR, López-Cortés LF. Intracellular and plasma pharmacokinetics of 400 mg of etravirine once daily versus 200 mg of etravirine twice daily in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar;67(3):681-4.

18. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, Pattery T, Garcia F, Gutierrez F, Caballero E, Van Houtte M, Soriano V, de Mendoza C; on behalf of the SINRES Group. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(6):2873-2878.

19. Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, Spagnuolo V, Cossarini F, Castagna A,Lazzarin A, Clementi M. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. J Infect Dis. 2011 Dec 1;204(11):1811-5.

20. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, Tomberlin GH, Carter HL 3rd, Broderick T, Sigethy S, Seki T, Kobayashi M, Underwood MR. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(10):4552-9.

21. Mills A, Cahn P, Molina J-M, Nijs S, Vingerhoets J, Witek J. Etravirine (ETR; TMC 125) demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. Program and abstract of the 5th International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; July 19;22, 2009 Cape Town, South Africa. Abstract MOPEB036.

22. Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir at week 156 in the BENCHMRK studies and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic responses. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic infections; February 16-19 2010; San Francisco, California, Abstract 515.

23. Hardy WD, Gulick R, Mayer HB, et al. Efficacy and safety at 48 weeks of maraviroc in treatment-experienced (TE) patients infected with R5 HIV-1: 96-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies. Program and abstract of the 9th International Congress on Drug therapy in HIV infection; November 9-13, 2008; Glasgow, UK. Abstract 0425.

24. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al,; ANRS 139 TRIO Trial Group High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis. 2009 Nov 1;49(9):1441-9.

25. Nozza S, Galli L, Visco F, et a Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor;sparing regimen for salvage therapy in HIV;infected patients with triple-class experience.AIDS. 2010 Mar 27;24(6):924-8.

26. Nozza S, Galli L, Bigoloni A, Nicola G, Pogliaghi M, Cossarini F, Salpietro S, Galli A, Della Torre L, Tambussi G, Lazzarin A, Castagna A. Durability and safety of a novel salvage therapy in R5-tropic HIV-infected patients: maraviroc, raltegravir, etravirine. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Apr;56(4):e113-5.

27. Calcagno A, Nozza S, Bonora S, Castagna A, Gonzalez de Requena D, D'Avolio A, Lazzarin A, Di Perri G. Pharmacokinetics of the raltegravir/maraviroc/etravirine combination. J Antimicrob Chemother. 2011 Aug;66(8):1932-4.

STRATEGIE ALTERNATIVE

1. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS. 2000;14(18):2857-2867.

2. 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.

3. 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.

4. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS. 2002;16(2):201-207.

5. 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.

6. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(1):1147-1154.

7. AR. Tenorio, H. Jiang, Y. Zheng, B. Bastow, et. al. Delaying a treatment switch in antiretroviral HIV Type 1-infected patients with detectable drug-resistant Viremia does not have a profound effect on immune parameters: AIDS Clinical Trial Group Study A 5115. AIDS Res Hum retroviruses 2009 25 (2): 135-139.

8. Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir interruption has no effect on HIV-1 RNA plasmatic level in patients harboring viruses with resistance-associated mutations to this drug. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal, Canada.

9. F. Cossarini, L. Galli, Sagnelli C. et al. Survival of HIV-1 infected multidrug- resistant patients re cycling enfuvirtide after a previous failure. JAIDS 2009 51 (2): 179-84.

10. M. Saag, J Goodrich, Fatkeneheuer G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment experienced patients infected with non-R5 HIV-1. J. Infect Dis 2009: 1; 199 (119 : 1368-47. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, Fletcher CV, Lanier ER, Merigan TC, Kuritzkes DR. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis. 2005 Jul 15;41(2):236-42.

11. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-V√©zinet F, Clotet B, De Luca A, Dressler S, Garcia F, Geretti AM, Klimkait T, Korn K, Masquelier B, Perno CF, Schapiro JM, Soriano V, S√∂nnerborg 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 May;11(5):394-407.

12. Svicher V, Balestra E, Cento V, Sarmati L, Dori L, Vandenbroucke I, D'Arrigo, R, Buonomini AR, Van Marck H, Surdo M, Saccomandi 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 Apr;90(1):42-53.

13. A.Bonjoch, MJ Buzon, JM Libre et al. Transient treatment exclusively containing nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in highly antiretroviral-experienced patients preserves viral benefit when a fully active therapy was initiated. HIV Clin trials 2008; 9 (6): 387-398.

14. Soria A, Danise A, Galli L, Tiberi S, Seminari E, Cossarini F, Bigoloni A,Marcotullio S, Lazzarin A, Castagna A. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. J Clin Virol. 2010 Mar;47(3):253-7.

15. Opravil M, T Klimkait, Louvel S, et al. Prior therapy influences the efficacy of lamivudine monotherapy in patients with lamivudine-resistant HIV-1 infection. JAIDS 2010 : 54 (1): 51-8.

16. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, Fletcher CV, Lanier ER, Merigan TC, Kuritzkes DR. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis. 2005 Jul 15;41(2):236-42.

17. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, Boeri E, Galli A, Cernuschi M, Hasson H, Clementi M, Lazzarin A. 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.

18. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, Youle M, Katlama C, Hill A, Bruun JN, Clumeck N, Dellamonica P, Lundgren JD; The COLATE study groupA randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial.Antivir Ther. 2006;11(6):761-70.

19. Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X, Gabillard D, Walensky RP, Moh R, Danel C, Sloan CE, Losina E, Freedberg KA; CEPAC-International Investigators. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. Antivir Ther. 2010;15(3):351-61.

20. Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, Danise A, Boeri E, Galli L, Clementi M, Lazzarin A, Castagna A. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. J Med Virol. 2008 Feb;80(2):201-8.

21. Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment AIDS. 2009 Sep 24;23(15):1987-95.

22. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment N Engl J Med. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

23. Visnegarwala F, Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, Ellis K, Gibert C, Shlay J, Drummond F, Martinez E, El-Sadr W, Carr A, and Body Composition Sub-study Investigators of the SMART trial The Effects of Intermittent, CD4-guided ART on Peripheral Limb Fat and Metabolic Parameters: The SMART Body Composition Substudy 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 803.

24. Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART AIDS. 2009 Apr 27;23(7):799-807.

ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA

Aderenza

1. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S112-7.
2. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al. 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;9:291-6.
3. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:288-93.
4. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans start in combination antiretroviral therapies. AIDS 2007;21:1579-1589.
5. Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, Smith CJ, Geretti AM, Lodwick RK, Holloway J, Johnson M, Phillips AN. Use of a prescription-based measure of antiretroviral therapy adherence to predict viral rebound in HIV-infected individuals with viral suppression. HIV Med. 2010 Mar;11(3):216-24. Epub 2009 Dec 3.
6. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JS. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Apr 15;50(5):529-36.
7. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, Cassola G, Sighinolfi L, Castelli P, d'Arminio Monforte A; ICoNA Foundation Study Group. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. HIV Med. 2010 Feb;11(2):104-13. Epub 2009 Sep 1.
8. Lamiraud K, Moatti JP. Economic implications of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. Expert Opin Pharmacother. 2006 Feb;7(2):135-43.
9. Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One. 2009 Sep 29;4(9):e7196.
10. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350x10(9) cells/L. Ann Intern Med. 2003;139:810-6.
11. Weinberg A, Harwood JE, McFarland EJ, Pappas J, Davies J, Kinzie K, Barr E, Paul S, Salbenblatt C, Soda E, Vazquez A, Peloquin CA, Levin MJ. Kinetics and determining factors of the virologic response to antiretrovirals during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2009;2009:621780. Epub 2010 Jan 10.
12. Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. Antivir Ther 2004; 9:713-9.
13. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. Addiction. 2008 Aug;103(8):1242-57.
14. Moss AR, Hahn JA, Perry S, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. Clin Infect Dis 2004;39:1190-8.
15. Mathis S, Khanlari B, Pulido F et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(7):e22003. Epub 2011 Jul 19.
16. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Sibeko S, Mlisana KP, Omar Z, Gengiah TN, Maarschalk S, Arulappan N, Mlotshwa M, Morris L, Taylor D; CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.
17. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
18. Gradner EM, Sharma S, Peng G, et al. Differential adherence to combination antritroviral therapy is associated with virological failure with resistance. AIDS 2008;22:75-82.

19. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg DR. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. PLoS One. 2008 Jul 30;3(7):e2783.
20. Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardière A, Dargère S, Yazdanpanah Y, Dutheil JJ, Perré P, Verdon R, Bangsberg DR; ESPOIR and REACH study groups. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
21. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French national APROCO cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;232-239.
22. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. HIV Clin Trials. 2001;2(4):323-9.
23. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002:S123-7.
24. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, Mura MS, d'Arminio Monforte A, Antinori A; AdICoNA Study Group. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S128-31.
25. Murri R, Ammassari A, Trotta MP, De Luca A, Melzi S, Minardi C, Zaccarelli M, Rellecati P, Santopadre P, Soscia F, Scasso A, Tozzi V, Ciardi M, Orofino GC, Noto P, Monforte A, Antinori A, Wu AW; AdICoNa Study Group. Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. J Gen Intern Med. 2004 Nov;19(11):1104-10.
26. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:385-92
27. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. AIDS Patient Care STDS. 2009 Nov;23(11):903-14.
28. Kacanek D, Jacobson DL, Spiegelman D, Wanke C, Isaac R, Wilson IB. Incident depression symptoms are associated with poorer HAART adherence: a longitudinal analysis form the Nutrition for Healthy Living study. JAIDS 2010;53:266-72.
29. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;24:123-128.
30. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:S79-87.
31. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. J Infect Dis. 2008 May 15;197 Suppl 3:S272-8.
32. Beach MC, Keruly J, Moore RD. Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? J Gen Intern Med. 2006 Jun;21(6):661-5.
33. Murri R, Ammassari A, Trotta MP, De Luca A, Melzi S, Minardi C, Zaccarelli M, Rellecati P, Santopadre P, Soscia F, Scasso A, Tozzi V, Ciardi M, Orofino GC, Noto P, Monforte A, Antinori A, Wu AW; AdICoNa Study Group. Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. J Gen Intern Med. 2004 Nov;19(11):1104-10.
34. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001442.
35. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ 1995;152:1423-1433
36. Levinson W, Pizzo PA. Patient-physician communication: it's about time. JAMA 2011;305:1802-1803
37. Johnson MO et al. Positive provider interactions, adherence self-efficacy, and adherence to antiretroviral medications among HIV-infected adults: a mediation model. AIDS Patient Care STDS 2006;20:258-268
38. Schneider J et al. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. J Gen Intern Med 2004; 19:1096-1103
39. Bird J, Cohen-Cole SA. The three function model of the medical interview. In: Hale MS, editor. Methods in teaching consultation liaison-psychiatry. Adv Psychosom Med. Basel, Karger 1990; 20:65-88
40. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;28:124-131.

41. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. AIDS. 2003;17:1099-1102

42. Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;36:808-16.

43. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. AIDS. 2006 Oct 24;20(16):2051-64.

44. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48(4):484-8.

45. McKinnon JE, Mellors JW, Swindells S. Simplification strategies to reduce antiretroviral drug exposure: progress and prospects. Antivir Ther 2009;14:1-12

46. 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. 2010 Feb 1;53(2):266-72.

47. Boarts JM, Sledjeski EM, Bogart LM, Delahanty DL. The differential impact of PTSD and depression on HIV disease markers and adherence to HAART in people living with HIV. AIDS Behav. 2006 May;10(3):253-61.

48. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;28:445-9

49. Duran S, Spire B, Raffi F, et al. 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.

50. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, et al. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31 : 211-217.

51. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. AIDS 2006; 20:223–31.

52. Maggiolo F, Airoldi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, Bombana E, Suter F. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. HIV Clin Trials. 2007 Sep-Oct;8(5):282-92.

53. Lima VD, Gill VS, Yip B, Hogg RS, Montaner JSG, Harrigan RP. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2008; 198(1):51-8.

54. 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.

55. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:285-97.

56. Remien RH, Stirratt MJ, Dognin J, Day E, El-Bassel N, Warne P. Moving from theory to research to practice. Implementing an effective dyadic intervention to improve antiretroviral adherence for clinic patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S69-78.

57. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S23-35.

58. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001442

59. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: translating research findings to the real world clinic. Curr HIV/AIDS Rep. 2010 Feb;7(1):44-51.

60. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, Shin SS. Effect of Directly Observed Therapy for Highly Active Antiretroviral Therapy on Virologic, Immunologic, and Adherence Outcomes: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Apr 2.

Qualità della vita

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Dec 2009. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf

2. Spilker B. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press, 1996

3. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100)
4. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. BMJ, 2002; 324: 1417-9
5. Fayer PM, Machin D. Quality of life. The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. John Wiley & Sons Ltd, England, 2nd edition, 2007
6. Coplan PM, Cook JR, Carides GW et al. Impact of Iindinavir on the quality of life in patients with advanced HIV infection treated with Zidovudine and Lamivudine. Clin Infect Dis 2004;39:426-33;
7. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, et al. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. AIDS 2001;15:1985-91)
8. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Colebunders R et al. Quality of life in asymptomatic and symptomatic HIV-infected patients in a trial of ritonavir/saquinavir therapy. AIDS 2000; 14:181-187)
9. Anis AH, Nosyk B, Sun H et al, Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-definingevents and non-AIDS serious adverse events. J AIDS 2009; 51:631-639)
10. Bucciardini R, Fragola V, Massella M et al. Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23:1215-1222
11. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. Functional status and well-being in a placebo-controlled trial of zidovudine in early symptomatic HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:452-8.
12. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ et al. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994; 330:738-43.
13. Bucciardini R, Wu AW, Floridia M et al. Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. AIDS 2000; 14:2567-2574
14. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:79
15. European Medicine Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinalproducts;EMEA/CHMP/EWP139391/2004. London, 2004 www.emea.eu.int
16. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, Ecker J, Farajallah A, Flaherty JF; AI266073 Study Group. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. AIDS Patient Care STDS. 2010 Feb;24(2):87-96.
17. Braithwaite RS, Roberts MS, Chang CC, Goetz MB, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Shechter S, Schaefer A, Nucifora K, Koppenhaver R, Justice AC. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model. Ann Intern Med. 2008 Feb 5;148(3):178-85
18. Braithwaite RS, Goulet J, Kudel I, Tsevat J, Justice AC. Quantifying the decrement in utility from perceived side effects of combination antiretroviral therapies in patients with HIV. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5):975-9. Epub 2008 Jan 22.
19. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life.AIDS Patient Care STDS 2008; 22:577-85.
20. Guaraldi G, Luzi K, Murri R et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. Antivir Ther 2007;12:1059-65.
21. Luzi K, Guaraldi G, Murri R et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. Antivir Ther. 2009;14:85-92.
22. Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, Bellagamba R, Ivanovic J, Giulianelli M, Scevola S, Palummieri A, Fragola V, Massella M, et al. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy. A randomized open-label study AIDS Research and Human Retroviruses 2009 Oct;25(10):979-87.
23. Cunningham WE, Shapiro MF, Hays RD et al. Constitutional symptoms and health related quality of life in patients with symptomatic HIV disease. Am J Med 1998; 104:129-136
24. Lorenz KA, Shapiro MF, Asch SM et al. Associations of symptoms and health-related quality of life: findings from a national study of persons with HIV infection. Ann Intern Med 2001; 134:854-860;

25. Lorenz KA, Cunningham WE, Spritzer KL et al. Changes in symptoms and health related quality of life in a nationally representative sample of adults in treatment for HIV. Quality of Life Research (2006) 15: 951-958
26. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C et al. Determinants of health-related quality of life inHIV-infected patients. AIDS Care 2003; 15; 581-590
27. Kowal J, Overduin LY, Balfour L et al. The role of psychological and behavioral variables in quality of life and the experience of bodily pain among persons living with HIV. J Pain Symptom Manage 2008; 36:247-258;
28. Mannheimer SB, Wold N, Gardner EM et al. Mild-to-moderate symptoms during the first year of antiretroviral therapy worsen quality of life in HIV-infected individuals. Clin Infect Dis 2008; 46:941-945).
29. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. Arch Intern Med 2011; 171:23-31.
30. Murri R, Ammassari A, Fantoni M et al. Disease-related factors associated with health-related quality of life in people with nonadvanced HIV disease assessed using an Italian version of the MOS-HIV Health Survey. J Acquire Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 16:350-356.
31. Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M et al. ISSQoL: a new questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era. Qual Life Res 2006; 15:377-390.
32. Holzemer WL, Henry SB, Nokes KM, Corless IB, Brown MA, Powell-Cope GM, Turner JG, Inouye J. Validation of the Sign and Symptom Check-List for Persons with HIV Disease (SSC-HIV). J Adv Nurs. 1999 Nov;30(5):1041-9.
33. Justice AC, Holmes W, Gifford AL et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. Journal of Clinical Epidemiology 54 (2001) S77-S90.
34. Justice AC, Chang CH, Rabeneck et al. Clinical importance of provider-reported HIV symptoms compared with patient-report. Medical Care, 2001, volume 39, N.4, pp 397-408.
35. Webb A, Norton M. Clinical assessment of symptom-focused health-related quality of life in HIV/AIDS. J Assoc Nurses AIDS Care. 2004 Mar-Apr;15(2):67-78.

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacol Ther, 1988. 43 (4):345-53.
2. 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.
3. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalate 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et. al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. Antivir Ther. 2011;16:189-97.
11. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, Negredo 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.
12. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. Antivir Ther. 2009;14(5):607-18.
13. 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.
14. 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.
15. de Requena DG, Bonora S, Castagna A, Hasson H, Marucco DA, D'Avolio A, Sciandra M, Trentini L, Calcagno A, Lazzarin A, 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.
16. 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. October 14, 2011; 1-1-174 Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf
17. 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.
18. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. HIV Med. 2011;12:166-73

19. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, Antoniou T, Loutfy 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.

20. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastri 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.

21. 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.

22. 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

23. 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.

24. 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.

25. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, Negredo 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.

26. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trotta MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R,Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Maonforte A; AdICoNA 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.

27. www.hiv-druginteractions.org

28. www.hivinsite.ucsf.edu

29. www.medscape.com/px/hivscheduler

30. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS.. Lancet Oncol. 2011 May 12.

31. Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, de Gaetano Donati K, Murri R, Tacconelli E, Larocca LM, Teofili L. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. AIDS. 2010;24:2408-12.

32. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2006;7:587-96

33. .Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med, 2008. 358:568-79.

34. 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.

35. 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.

36. Lubomirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, Martinez 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.

37. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Broggini 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.

38. Arnedo M, Taffé P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, Weber R, Vernazza P, Bernasconi E, Darioli 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.

39. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater 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.

40. 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 ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated wit kidney tubular dysfunction. J Infect Dis. 2011;204(1):145-53.

41. Ribaudo HJ, Liu H, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Motsinger-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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

PATOLOGIE NON INFETTIVE ASSOCIATE ALL'INFEZIONE DA HIV/AIDS

MALATTIA CARDIOVASCOLARE, EPATICA, DELL'OSSO, LIPODISTROFIA, RENALE, DISFUNZIONI SESSUALI, DEFICIT DI VITAMINA D

1. Martinez, E., M. Larrousse, and J.M. Gatell, *Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs?* Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(1): p. 28-34.
2. El-Sadr, W.M., et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.
3. Mocroft, A., et al., *Chronic renal failure among HIV-1-infected patients.* AIDS, 2007. **21**(9): p. 1119-27.
4. Guaraldi, G., et al., *Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy.* HIV Clin Trials, 2006. **7**(3): p. 97-106.
5. Grinspoon, S.K., et al., *State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary.* Circulation, 2008. **118**(2): p. 198-210.
6. Palella, F.J., Jr., et al., *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **43**(1): p. 27-34.
7. 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): p. 250-7.
8. Mangili, A., et al., *Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score.* Clin Infect Dis, 2006. **43**(11): p. 1482-9.
9. Guaraldi, G., et al., *Coronary aging in HIV-infected patients.* Clin Infect Dis, 2009. **49**(11): p. 1756-62.
10. Schillaci, G., et al., *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection.* Hypertension, 2008. **52**(2): p. 308-13.
11. Hsue, P.Y., et al., *Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection.* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1603-8.
12. Torriani, F.J., et al., *Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(7): p. 569-76.
13. 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): p. 1117-23.
14. Solages, A., et al., *Endothelial function in HIV-infected persons.* Clin Infect Dis, 2006. **42**(9): p. 1325-32.
15. Choi, A.I., et al., *Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons.* Circulation. **121**(5): p. 651-8.
16. Goulet, J.L., et al., *Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?* Clin Infect Dis, 2007. **45**(12): p. 1593-601.
17. Pinti, M., et al., *Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV-positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease.* AIDS. **24**(6): p. 841-50.
18. Lee, J.G., et al., *Mutational and functional analysis of the cryptic N-terminal targeting signal for both mitochondria and peroxisomes in yeast peroxisomal citrate synthase Cit2p.* J Biochem, 2006. **140**(1): p. 121-33.
19. Guillery, O., et al., *Metalloprotease-mediated OPA1 processing is modulated by the mitochondrial membrane potential.* Biol Cell, 2008. **100**(5): p. 315-25.
20. Caron, M., et al., *Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence.* Cell Death Differ, 2007. **14**(10): p. 1759-67.
21. Loeb, L.A., D.C. Wallace, and G.M. Martin, *The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(52): p. 18769-70.
22. Friis-Moller, N., et al., *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.* AIDS, 2003. **17**(8): p. 1179-93.
23. Guaraldi, G., et al., *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.* Clin Infect Dis, 2011. **53**(11): p. 1120-6.
24. Pineda, C.E., et al., *High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience.* Dis Colon Rectum, 2008. **51**(6): p. 829-35; discussion 835-7.
25. Lundgren, J.D., et al., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV.* HIV Med, 2008. **9**(2): p. 72-81.

26. Grund, B., et al., *Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density.* AIDS, 2009. **23**(12): p. 1519-29.
27. Negredo, E., et al., *Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances.* AIDS Patient Care STDS, 2006. **20**(12): p. 829-37.
28. 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): p. 18-28.
29. Mueller, N.J., et al., *High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients.* AIDS.
30. Cozzolino, M., et al., *HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D.* AIDS, 2003. **17**(4): p. 513-20.
31. Paccou, J., et al., *Bone loss in patients with HIV infection.* Joint Bone Spine, 2009. **76**(6): p. 637-41.
32. Borderi, M., et al., *Metabolic bone disease in HIV infection.* AIDS, 2009. **23**(11): p. 1297-310.
33. Labarga, P., et al., *Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir.* AIDS, 2009. **23**(6): p. 689-96.
34. 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. **201**(3): p. 318-30.
35. Hughes, C.A., et al., *New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir.* Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(15): p. 2445-66.
36. Chowers, M., et al., *Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(7): p. 779-86.
37. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir.* N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 568-79.
38. Saag, M., 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): p. 1111-8.
39. Escaut, L., et al., *Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction.* AIDS, 1999. **13**(11): p. 1419-20.
40. Malan, D.R., et al., *Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(2): p. 161-7.
41. Molina, J.M., et al., *Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study.* Lancet, 2008. **372**(9639): p. 646-55.
42. Rodriguez-Novoa, S., et al., *Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia.* AIDS, 2007. **21**(1): p. 41-6.
43. Munoz-Moreno, J.A., et al., *Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review.* AIDS Rev, 2009. **11**(2): p. 103-9.
44. Haas, D.W., et al., *Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study.* AIDS, 2004. **18**(18): p. 2391-400.
45. 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): p. 114-21.
46. 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): p. 218-30.
47. Rossi, R., et al., *The role of the Framingham risk score to predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(2): p. 303-4.
48. 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): p. 378-402.
49. 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): p. 267-272.

50. Calmy, A., et al., *HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial.* AIDS, 2009. **23**(8): p. 929-39.
51. Moyle, G.J., et al., *A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy.* AIDS, 2006. **20**(16): p. 2043-50.
52. Martin, A., et al., *Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study.* AIDS, 2004. **18**(7): p. 1029-36.
53. Mocroft, A., et al., *Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **55**(2): p. 262-70.
54. Smith, C., et al., *Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study.* AIDS, 2010. **24**(10): p. 1537-48.
55. Currier, J.S., et al., *Coronary heart disease in HIV-infected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **33**(4): p. 506-12.
56. Mary-Krause, M., et al., *Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men.* AIDS, 2003. **17**(17): p. 2479-86.
57. Triant, V.A., et al., *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2506-12.
58. Durand, M., et al., *Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **57**(3): p. 245-53.
59. Klein, D., et al., *Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?* J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **30**(5): p. 471-7.
60. Rasmussen, L.D., et al., *Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study.* AIDS, 2011. **25**(13): p. 1637-46.
61. Ovbiagele, B. and A. Nath, *Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection.* Neurology, 2011. **76**(5): p. 444-50.
62. Sabin, C.a.t.D.A.D.S.G., *Associations between Markers of Immunosuppression and the Risk of CVD*, in *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012), poster n.822*. 2012: Seattle.
63. Masia, M., et al., *Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy.* Antivir Ther. **15**(1): p. 101-10.
64. Petoumenos, K., et al. *Rates of Cardiovascular Disease following Smoking Cessation in Patients with HIV Infection: Results from the D:A:D Study*. in *17th Conference on Retroviruses and Opportunist Infections*. 2010. San Francisco, CA, USA.
65. Fitch, K.V., et al., *Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome.* AIDS, 2006. **20**(14): p. 1843-50.
66. Smith, K.Y., et al., *Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment.* AIDS, 2009. **23**(12): p. 1547-56.
67. Madruga, J.V., et al., *Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial.* Lancet, 2007. **370**(9581): p. 49-58.
68. Eron, J.J., et al., *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. **375**(9712): p. 396-407.
69. Podzamczer D, S.V., Andrade-Villanueva J, Clotet B, Taylor S, Rockstroh J, et al., *Comparison of lipid profile with nevirapine versus atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir DF and emtricitabine (TDF/FTC), in treatment-naive HIV-1-infected patients: ARTEN study week 48 results.*, in *12th European AIDS Conference/EACS*. 2009: 11-14 November 2009 - Cologne, Germany.
70. *EACS Guidelines*. 29/07/2011]; Available from: www.europeanaidsclinicalsociety.org/Guidelines.
71. Monforte A, R.P., Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Worm S, Phillips A, Lundgren J, Sabin C, *ATV-containing ART Is Not Associated with an Increased Risk of Cardio- or Cerebro-vascular Events in the D:A:D Study*, in *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012), poster n.823*. 2012: Seattle.
72. Abgrall, S., et al., *Switch from a first virologically effective protease inhibitor-containing regimen to a regimen containing efavirenz, nevirapine or abacavir.* AIDS, 2006. **20**(16): p. 2099-106.
73. Fichtenbaum, C.J. and J.G. Gerber, *Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection.* Clin Pharmacokinet, 2002. **41**(14): p. 1195-211.

74. Chow, D.C., et al., *Short-term effects of extended-release niacin on endothelial function in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy.* AIDS. **24**(7): p. 1019-23.
75. Gerber, J.G., et al., *Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(4): p. 459-66.
76. Joshi, D., et al., *Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection.* Lancet, 2011. **377**(9772): p. 1198-209.
77. 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): p. 670-6.
78. Szabo, G. and S. Zakhari, *Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(20): p. 2500-6.
79. Targher, G. and G. Arcaro, *Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease.* Atherosclerosis, 2007. **191**(2): p. 235-40.
80. Siegelman, E.S. and M.A. Rosen, *Imaging of hepatic steatosis.* Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 71-80.
81. Maida, I., et al., *Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2006. **22**(2): p. 139-43.
82. Macias, J., et al., *Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients.* HIV Clin Trials, 2012. **13**(2): p. 61-9.
83. Van Welzen, B., et al., *No increased risk of hepatotoxicity in long-term use of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients.* HIV Med, 2012.
84. Soriano, V., et al., *Antiretroviral drugs and liver injury.* AIDS, 2008. **22**(1): p. 1-13.
85. Sanne, I., et al., *Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects.* J Infect Dis, 2005. **191**(6): p. 825-9.
86. Maida, I., et al., *Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(2): p. 177-82.
87. 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): p. 626-35.
88. Ogedegbe, A.O. and M.S. Sulkowski, *Antiretroviral-associated liver injury.* Clin Liver Dis, 2003. **7**(2): p. 475-99.
89. Nunez, M., *Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity.* Hepatology, 2010. **52**(3): p. 1143-55.
90. Brown, T.T. and R.B. Qaqish, *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* AIDS, 2006. **20**(17): p. 2165-74.
91. Cazanave, C., et al., *Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors.* AIDS, 2008. **22**(3): p. 395-402.
92. Tremollieres, F.A., et al., *Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the who FRAX tool.* J Bone Miner Res.
93. Watts, N.B., et al., *Filtering FRAX.* Osteoporos Int. **21**(4): p. 537-41.
94. Jacobson, D.L., et al., *Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **49**(3): p. 298-308.
95. Grigsby, I.F., et al., *Tenofovir-associated bone density loss.* Ther Clin Risk Manag, 2010. **6**: p. 41-7.
96. Calmy, A., et al., *Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study.* J Infect Dis, 2009. **200**(11): p. 1746-54.
97. Lichtenstein, K.A., et al., *Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population.* AIDS, 2001. **15**(11): p. 1389-98.
98. Phillips, D.R. and P. Hay, *Current perspectives on the management and prevention of antiretroviral-associated lipoatrophy.* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(5): p. 866-71.
99. Pou, K.M., et al., *Patterns of abdominal fat distribution: the Framingham Heart Study.* Diabetes Care, 2009. **32**(3): p. 481-5.
100. Bacchetti, P., et al., *Fat distribution in men with HIV infection.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **40**(2): p. 121-31.
101. 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): p. 19-26.

102. Leyes, P., E. Martinez, and T. Forga Mde, *Use of diet, nutritional supplements and exercise in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapies: a systematic review.* Antivir Ther, 2008. **13**(2): p. 149-59.

103. Grunfeld, C., et al., *Recombinant human growth hormone to treat HIV-associated adipose redistribution syndrome: 12 week induction and 24-week maintenance therapy.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **45**(3): p. 286-97.

104. Lo, J., et al., *Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial.* JAMA, 2008. **300**(5): p. 509-19.

105. Falutz, J., et al., *Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation.* AIDS, 2008. **22**(14): p. 1719-28.

106. Kohli, R., et al., *A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy.* HIV Med, 2007. **8**(7): p. 420-6.

107. Warren, A.G. and L.J. Borud, *Excisional lipectomy for HIV-associated cervicodorsal lipodystrophy.* Aesthet Surg J, 2008. **28**(2): p. 147-52.

108. Tebas, P., et al., *Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s).* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **45**(2): p. 193-200.

109. 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): p. 998-1005.

110. Guaraldi, G., et al., *Lipodystrophy and Quality of Life of HIV-Infected Persons.* AIDS Rev, 2008. **10**(3): p. 152-61.

111. Ong, J., et al., *Objective evidence for the use of polylactic acid implants in HIV-associated facial lipoatrophy using three-dimensional surface laser scanning and psychological assessment.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. **62**(12): p. 1627-35.

112. Gupta, S.K., et al., *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(11): p. 1559-85.

113. Roling, J., et al., *HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy.* Clin Infect Dis, 2006. **42**(10): p. 1488-95.

114. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.

115. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate.* N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-83.

116. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.

117. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.

118. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.

119. Peake, M. and M. Whiting, *Measurement of serum creatinine--current status and future goals.* Clin Biochem Rev, 2006. **27**(4): p. 173-84.

120. Fulop, T., et al., *Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population.* Clin Nephrol. **73**(3): p. 190-6.

121. Wyatt, C.M., et al., *Microalbuminuria Is Associated With All-Cause and AIDS Mortality in Women With HIV Infection.* J Acquir Immune Defic Syndr.

122. Gupta, S.K., *Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system.* AIDS Patient Care STDS, 2008. **22**(2): p. 99-103.

123. Mocroft, A., et al., *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients.* AIDS, 2010. **24**(11): p. 1667-78.

124. Scherzer, R., et al., *Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection.* AIDS, 2012. **26**(7): p. 867-75.

125. Maggi, P., et al., *Renal complications in HIV disease: between present and future.* AIDS Rev, 2012. **14**(1): p. 37-53.

126. Novak, J.E. and L.A. Szczech, *Management of HIV-infected patients with ESRD.* Adv Chronic Kidney Dis. **17**(1): p. 102-10.

127. Jao, J. and C.M. Wyatt, *Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney.* Adv Chronic Kidney Dis. **17**(1): p. 72-82.

128. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation.* Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.

129. Montorsi, F., et al., *Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men.* J Sex Med, 2010. **7**(11): p. 3572-88.

130. OARAC, D.P.o.A.G.f.A.a.A.A.W.G.o.t.O.o.A.R.A.C. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.* . 2011 29/07/2011]; Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=7.

131. Ross, A.C., et al., *Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals.* Antivir Ther, 2011. **16**(4): p. 555-63.

132. Viard, J.P., et al., *Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study.* AIDS, 2011. **25**(10): p. 1305-1315.

133. Terrier, B., et al., *Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis.* J Hepatol, 2011.

134. Gharakhanian, S. and D.P. Kotler, *Diabetes mellitus, HIV infection, and vitamin D: time to act or time to think?* AIDS, 2011. **25**(4): p. 531-3.

135. Choi, A.I., et al., *Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons.* Clin Infect Dis, 2011. **52**(7): p. 941-4.

136. Szep, Z., et al., *Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection.* AIDS, 2011. **25**(4): p. 525-9.

137. McComsey, G.A., et al., *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive 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): p. 1791-801.

138. Rosenvinge, M.M., et al., *Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **54**(5): p. 496-9.

139. Milazzo, L., et al., *Liver-related factors associated with low vitamin D levels in HIV and HIV/HCV coinfected patients and comparison to general population.* Curr HIV Res, 2011. **9**(3): p. 186-93.

140. Adami, S., et al., *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency.* Reumatismo, 2011. **63**(3): p. 129-47.

141. Childs, K.E., et al., *Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2010. **26**(8): p. 855-9.

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRI

1. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. Nat Rev Immunol 2005; 5: 69-81.

2. National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1991; 41: 778-85.

3. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology 2007; 69: 1789-99.

4. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. Annals of neurology 2004; 55: 320-8.

5. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2008; 24: 1301-7.

6. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS (London, England) 2007; 21: 1915-21.

7. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. Neurology 2004; 63: 822-7.

8. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS (London, England) 2009.

9. Balestra P, Tozzi V, Zaccarelli M, et al. Prevalence and risk factors of HIV associated neurocognitive disorders (HAND), 1996 to 2010: results from an observational cohort. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. July 2011, Rome, Italy. Abstract MOAB0103.

10. Cysique LA, Brew BJ. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. J Neurovirol. 2011 Apr;17(2):176-83.

11. Tate DF, Delong A, McCaffrey DE. Recent clinical history and cognitive dysfunction for attention and executive function among human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Clin Neuropsychol. 2011 Nov;26(7):614-23.

12. 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.

13. 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 May 17. [Epub ahead of print].

14. 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 Dec 15;202(12):1819-25.

15. Edén A, Hagberg L, Svennerholm B, et al. Longitudinal Follow Up of Detectable HIV-1 RNA in Cerebrospinal Fluid in Subjects on Suppressive ART. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA February 2012, Abstract 488.

16. Letendre S, Vaida F, Ellis R, et al. Longitudinal Correlates of HIV RNA Levels in 2207 Cerebrospinal Fluid Specimens. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA February 2012, Abstract 473.

17. Bing EG, Longshore DF, leishman JA et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 721-8.

18. Himelhoch S, Moore RD, Treisman G, Gebo KA. Does the presence of a current psychiatric disorder in AIDS patients affect the initiation of antiretroviral treatment and duration of therapy? J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1457-63.

19. O'Dowd MA, Biderman DJ, McKegney FP. Incidence of suicidality in AIDS and HIV-positive patients attending a psychiatry outpatient program. Psychosomatics 1993; 34: 33-40.

20. Elliott A. Anxiety and HIV infection. STEP Perspect 1998;98:11-4.

21. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:676-92.

22. Szewczyk B, Kubera M, Nowak G. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:693-701.

23. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. Ageing Res Rev. 2005 May;4(2):141-94.

24. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. Neuropsychology. 2010;24:9-34.

25. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. Psychiatry Res 2006;145:39-48.

26. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS (London, England) 2005; 19: 1367-74.

27. Richardson-Vejlgaard R, Dawes S, Heaton RK, Bell MD. Richardson-Vejlgaard R, Dawes S, Heaton RK, Bell MD Psychiatry Res. 2009 Aug 30;169(1):70-4. Psychiatry Res. 2009 Aug 30;169(1):70-4.

28. Perez-Valero I, Heaton R, Letendre S, et al. Validation of the EACS Guidelines 2011 Algorithm for Detecting HAND in the CHARTER Cohort. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA February 2012, Abstract 508.

29. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8: 273-8.

30. Njamnshi AK, Djientcheu Vde P, Fonsah JY, Yepnjio FN, Njamnshi DM, Muna WE. The International HIV Dementia Scale is a useful screening tool for HIV-associated dementia/cognitive impairment in HIV-infected adults in Yaounde-Cameroon. Journal of acquired immune deficiency syndromes 2008; 49: 393-7.

31. HaddowL, Floyd S, CopasA, et al. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA February 2012, Abstract 501.

32. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001;16:606-13.

33. 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.

34. 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.

35. Stanton DL, Wu AW, Moore RD, et al. Functional status of persons with HIV infection in an ambulatory setting. Journal of acquired immune deficiency syndromes 1994; 7: 1050-6.

36. Woods SP, Iudicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I. HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. Neuropsychology 2008; 22: 110-7.

37. Boisse L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. Neurol Clin 2008; 26: 799-819.

38. Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. Neurology 2007; 69: 1781-8.

39. 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.

40. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. The Journal of infectious diseases 1997; 175: 963-6.

41. Cinque P, Vago L, Ceresa D, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. AIDS (London, England) 1998; 12: 389-94.

42. Cinque P, Vago L, Mengozzi M, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemotactic protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. AIDS (London, England) 1998; 12: 1327-32.

43. Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, et al. CSF neurofilament protein (NFL) -- a marker of active HIV-related neurodegeneration. J Neurol 2007; 254: 1026-32.

44. Cinque P, Brew BJ, Gisslen M, Hagberg L, Price RW. Cerebrospinal fluid markers in central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. Handb Clin Neurol 2007; 85: 261-300.

45. Maruff P, Thomas E, Cysique L, et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24:165-78.

46. M. Basso, F. Carona, N. Lowery and B. Axelrod, Practice effects on the WAIS-III across 3- and 6-month intervals, The Clinical Neuropsychologist 2002, pp. 57–63.

47. Duff et al., 2001 K. Duff, H. Westervelt, R. McCaffrey and R. Haase, Practice effects, test–retest stability, and dual baseline assessments with the California Verbal Learning Test in an HIV sample, Archives of Clinical Neuropsychology 2001, pp. 461–476.

48. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. AIDS (London, England) 1998; 12: F65-70.

49. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. AIDS (London, England) 1999; 13: 1677-85.

50. Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, et al. Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Neurology 1999; 52: 1640-7.

51. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. AIDS (London, England) 1999; 13: 1889-97.

52. Mellgren A, Antinori A, Cinque P, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment. Antivir Ther 2005; 10: 701-7.

53. Mellgren A, Price RW, Hagberg L, Rosengren L, Brew BJ, Gisslen M. Antiretroviral treatment reduces increased CSF neurofilament protein (NFL) in HIV-1 infection. Neurology 2007; 69: 1536-41.

54. Staprans S, Marlowe N, Glidden D, et al. Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. AIDS (London, England) 1999; 13: 1051-61.

55. Yilmaz A, Svennerholm B, Hagberg L, Gisslen M. Cerebrospinal fluid viral loads reach less than 2 copies/ml in HIV-1-infected patients with effective antiretroviral therapy. Antivir Ther 2006; 11: 833-7.

56. Eggers C, Hertogs K, Sturenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. AIDS (London, England) 2003; 17: 1897-906.

57. Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. AIDS (London, England) 1998; 12: 1941-55.

58. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol 2008; 65: 65-70.

59. Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. Antiviral research 2009; 82: A99-109.

60. Perno CF, Svicher V, Schols D, Pollicita M, Balzarini J, Aquaro S. Therapeutic strategies towards HIV-1 infection in macrophages. Antiviral research 2006; 71: 293-300.

61. Gisslen M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. The Journal of infectious diseases 1997; 175: 434-7.

62. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. Annals of neurology 1993; 33: 343-9.

63. Portegies P, de Gans J, Lange JM, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. BMJ (Clinical research ed 1989; 299: 819-21.

64. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. AIDS (London, England) 2007; 21: 1309-15.

65. Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. Clin Infect Dis 2007; 45.

66. Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine. AIDS (London, England) 2000; 14: 1583-9.

67. Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER color. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA, USA February 16-19, 2010 Abstract 172.

68. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. Journal of acquired immune deficiency syndromes 2009; 52: 56-63.

69. Letendre S, Ellis R, Deutsch R, et al. Correlates of Time-to-Loss-of-Viral-Response in CSF and Plasma in the CHARTER Cohort. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA, USA February 16-19, 2010 Abstract 430.

70. Antinori A, Lorenzini P, Giancola ML, et al. Antiretroviral CPE 2010 Ranking Predicts CSF Viral Suppression Only in Patients with Undetectable HIV-1 RNA in Plasma. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA, USA February-March, 2011 Abstract 426.

71. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. Neurology 2009; 73: 342-8.

72. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. AIDS (London, England) 2009; 23: 1359-66.

73. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. AIDS 2011;25:357-65.

74. Yilmaz A, Gisslén M, Spudich S, et al. Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. PLoS One 2009;4:e6877.

75. Calcagno A, Bonora S, Simiele M, et al. Tenofovir and emtricitabine cerebrospinal fluid-to-plasma ratios correlate to the extent of blood-brain barrier damage. AIDS. 2011 Jul 17;25(11):1437-9.

76. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. Neurology 2011;76:1403-9.

77. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. Neurology 2006; 66: 1447-50.

78. Strain MC, Letendre S, Pillai SK, et al. Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy. J Virol 2005; 79: 1772-88.

79. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. J Neurovirol 2002; 8: 136-42.

80. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. Journal of acquired immune deficiency syndromes 2007; 45: 174-82.

81. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. Psychosomatics 2004; 45: 394-402.

82. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. J Clin Epidemiol 2001; 54 Suppl 1: S44-52.

83. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. Neurology 2002; 59: 1944-50.

84. 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.

85. Liner J, Meeker R and Robertson K. CNS Toxicity of Antiretroviral Drugs. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA, USA February 16-19, 2010 Abstract 435.

86. Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, et al. Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of β-amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV-associated neurocognitive disorders. Mol Brain. 2011 Jun 7;4(1):23.

87. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et al. for the A5170 Study Team. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. Neurology. 2010 Apr20;74(16):1260-6.

88. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A, Silveri MC. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. Neurology. 2011 Apr 19;76(16):1403-9.

89. 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 Oct 18;8(2):114-26.

TUMORI

1. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jougla E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chêne G, Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer. 2004 15; 101: 317-24.
2. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 43: 27-34.
3. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D.A.D.) Study Group. HIV-induced immunodeficiecy and mortality from AIDS-defining and non-AIDS defining malignancies.AIDS 2008;22:2143-2153
4. Marin B.,Thiebaut R,Bucher HC,rondeau V,Costigliola D,Dorucci M.Hamouda O.,Prins M,Walker S,Porter K,sabin C,Chene G. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy.AIDS 2009;23:1743-1753.
5. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.Cause of Death in HIV-1-infected patients Treated with antiretroviral Therapy,1996-2006:Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. Clin Infect Disease 2010;50(15):1387-1396.
6. Simard EP,Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States.Clin Inf Disease 2010;51(8):957-962.
7. Zucchetto A,Suligoi B,De Paoli A,Pennazza S,Polesel J,Bruzzone S,Rezza G,De Paoli P,Dal Maso L,Serraino D. Excess mortality for Non-AIDS-Defining Cancers among people with AIDS.Clin Inf Disease 2010;51(9):1099-1101.
8. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS e tumori. In: Medicina Oncologica, VIII edition, Elsevier Masson Ed. 2007, pp. 1455-77.
9. Chaturvedi AK,Madelaine MM,Biggar RJ,Engels E. Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers Among Persons with AIDS.J Natl Cancer Inst 2009;101:1120-1130.
10. Dal Maso L,Polesel J,Serraino D,Lise M,piselli P,falcini F,russo A,intrieri T,Vercelli M,zambon P.,tagliabue G,Zanetti R.et al.Pattern of cancer risk persons with AIDS in Italy in the HAART era.Br J Cancer 2009;100:840-7.
11. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S. Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 425-32.
12. Franceschi S,Lise M,Clifford GM,Rickenbach M,Levi F,Maspoli M,Bouchardy C,Dehler S,Jundt G,Ess S,et al.Changing patterns of cancer incidence in the early-and late-HAART periods:the Swiss HIV Cohort Study.Br J Cancer 2010;103:416-22.
13. 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.
14. Seaberg EC,Wiley D,Martinez-Maza O,Chmiel JS,Kingsley L,Tang Y,Margolick JB,Jacobson LP,for the Mulicenter AIDS Cohort Study (MACS). Cancer Incidence in the Multicenter AIDS Cohort Study Before and During the HAART era.Cancer 2010,116:5507-16.
15. Simard EP,Pfeiffer RM,Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Cancer 2011;117(5):1089-1096.
16. Shiels MS,Pfeiffer RM,Gail MH, Hall I,Li J,Chaturvedi AK,Bathia K,Uldrick TS,Yarchoan R,Goedert JJ,Engels EA.Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States.J Natl Cancer Inst 2011,103:753-762.
17. Guiget M,Bouè JC,Lang JM,Rosenthal E,Costigliola D,for thr Clinical epidemiology Group of the FHDS-ANRS CO4 cohort.Effect of immunodeficiency,HIV viral load,and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies(FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol 2009; 10:1152-1159
18. Bruyand M,Thiebaut R,Lawson-Ayayi S,Joly P,Sasco AJ,Mercie P,Pellegrin JL,Neau D,Morlat P,Chene G,and Bonnet F.Role of uncontrolled HIV RNA Level and Immunodeficiency in the Occurrence of Malignancy in HIV-Infected Patients during the combination Antiretroviral Therapy Era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS)CO3 Aquitane Cohort.Clin Inf Disease 2009;49:1109-1116.
19. Bedimo R,McGinnis KA,Dunlap M,Rodriguez-Barradas MC,Justice AC. Incidence of Non-AIDS-defining Malignancies in HIV-infected vs non-infected Patients in the HAART era:impact of Immunosuppression. JAIDS,2009,52(2):203-214.

20. 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.
21. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D; AIDS Malignancy Consortium. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol. 2001; 19: 2171-8.
22. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2001; 15: 1483-91.
23. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2003; 37: 1556-64.
24. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. AIDS. 2003; 17: 1521-9.
25. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, Detels R. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer. 2002 Apr 20;98(6):916-22.
26. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, Meignin V, Oksenhendler E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy.AIDS. 2003 Jan 3;17(1):81-7.
27. Smith RS, Cokkinides V,Brawley OW.Cancer Screening in the United States,2012:A review of Current American Cancer Society guidelines and Issues in Cancer Screening.Ca Cancer J Clin 2012,62:129-142.
28. European Commission:council recommendation on cancer screening.www.ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents.com.
29. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.NEJM 2011;365:395-409.
30. Sigel K,Dubrow R,Silverberg M,Crothers K,Braithwaite S,Justice A. Cancer screening in patients infected with HIV.Curr HIV/AIDS report 2011;8(3):142-152.
31. Moran MG,Barkley TW,Hughes CB.Screening and management of Anal Dysplasia and anal Cancer in HIV-Infected Patients:A Guide for Practice.J association Nurses AIDS Care 2010; 21(5)408-16.
32. Bean SM,Chhieng DC. Anal-rectal cytology :a review.Diagn Cytopathol.2010 ;38 :538-546.
33. Lam JMC,Hoch JS,Tinmouth J,Sano M,Rabaud J,Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men.AIDS 2011,25:635-642.
34. Dickinson L,Koo S,Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals.Antiviral Research 2010;85:176-189.
35. Rudek M,Flexner C,Ambinder R. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS.Lancet Oncol 2011;12:905-912.
36. Pham PA and Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. J Antimicrob Chemother 2011;66:235-239.
37. Zembruschi NCL,Buchel G,Jodicke L,Herzog M,Haefeli WE. Potential of novel antiretrovirals to modulate expression and function of drug transporters in vitro. J Antimicrob Chemother 2011;66:802-812.
38. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS-related Tumours. Kaposi's sarcoma.In www.startoncology.net
39. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, Ballardini G, Stoppini L, Di Perri G, Mena M, Tavio M, Vaccher E, D'Arminio Monforte A, Tirelli U; AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. J Clin Oncol. 2003 Aug 1;21(15):2876-82.
40. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS. 1999; 13: 2105-11.
41. Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Vérola O, Morel P, Danne O, Calvo F. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. AIDS. 1998; 12: F45-9.

42. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, Aegerter P, Berthé H, de Truchis P, Zucman D, Rouveix E, Saiag P. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. CISIH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine. AIDS. 2000; 14: 987-93.

43. Cattelan AM, Calabrò ML, Gasperini P, Aversa SML, Zanchetta M, Meneghetti F, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. J Natl Cancer Inst Monogr. 2000; 28: 44-9.

44. Bower M,Weir J,Francis N,Newsom-Davis,Powles S,Crook T,Boffito M,Gazzard B and Nelson M. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma.AIDS 2009;23:1701-1706.

45. Nguyen HQ,Magaret AS,Kitahata MM,Van Rompaaey SE,Wald A,Casper C.Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy:characterizing the predictors of clinical response.AIDS 2008;22:937-945.

46. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, Palladino C, Leone P, Bugarini R, Malavasi L, Cafaro A, Falchi M, Valdembri D, Rezza G, Bussolino F, Monini P, Ensoli B. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. Nat Med. 2002; 8: 225-32.

47. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. Lancet Oncol. 2003; 4: 537-47.

48. Srirangam A, Mitra R, Wang M, Gorski JC, Badve S, Baldridge L, Hamilton J, Kishimoto H, Hawes J, Li L, Orschell CM, Srour EF, Blum JS, Donner D, Sledge GW, Nakshatri H, Potter DA. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on Akt-regulated cell proliferation in breast cancer. Clin Cancer Res. 2006;12:1883-96.

49. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, Valencia ME, Alegre M, Podzamczer D, González-Lahoz J; Caelyx/KS Spanish Group. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. AIDS. 2004;18:1737-40.

50. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, Mauss S, Rockstroh JK; German Clinical AIDS Working Group (KAAD). Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. Infection. 2005; 33: 140-7.

51. Esdaile B, Davis M, Portsmouth S, Sarker D, Nelson M, Gazzard B, Bower M. The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. AIDS. 2002; 16: 2344-7.

52. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, Garces C, Mantelle L, Mettinger K, Scadden DT, Gill PS. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer. 2002;95: 147-54.

53. 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.

54. Vaccher E, di Gennaro G, Simonelli C, Schioppa O, Spazzapan S, Bearz A, Tshimanga G, Tirelli U, per il GICAT. La terapia del sarcoma di Kaposi in stadio avanzato di malattia: stato dell'arte e studi clinici del GICAT. In: Tumori ed infezione da HIV. Un modello di studio della cancerogenesi. Ed. Biomedia, Milano. Novembre 2005, pp. 75-90.

55. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 2004; 22: 399-402.

56. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, Dhillon T, Holmes P, Gazzard BG, Stebbing J. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 2005; 23: 5224-8.

57. French MA. Immune recontitution inflammatory syndrome:a reappraisal. Clin Infect Dis 2009;48:101-107.

58. Spina M, Tirelli U. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. Curr Opin Oncol. 2005; 17: 462-5.

59. Vaccher E,Spina M,Tirelli U.AIDS-malignancies-Non Hodgkin Lymphoma. In www.startoncology.net

60. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. Br J Haematol. 2007; 136: 685-98.

61. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol. 2003; 21: 4423-7.

62. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, Vaccher E, Carbone A, Coiffier B, Chichino G, Bosly A, Tirelli U, Gisselbrecht C. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. Blood. 2006; 107: 3832-40.

63. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Flores A, Millá F, Feliu E. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. Br J Haematol. 2001; 112: 909-15.

64. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). J Clin Oncol. 2004; 22: 1491-500.

65. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol. 2005; 23: 8477-82.

66. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Anton-Culver H. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. Hematol Oncol. 2006; 24: 139-45.

67. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy.AIDS 2009;23:2029-2037.

68. Phenix BN, Lum JJ, Nie Z, Sanchez-Dardon J, Badley AD. Antiapoptotic mechanism of HIV protease inhibitors: preventing mitochondrial transmembrane potential loss. Blood. 2001; 98: 1078-85.

69. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, Rossi G, Nigra E, Berretta M, Cattaneo C, Rieger AC, Vaccher E, Tirelli U. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood. 2005; 105: 1891-7.

70. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24: 4123-8.

71. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood. 2005; 106: 1538-43.

72. Sparano J,Lee JY,Kaplan LD,Levine AM,Ramos JC,Ambinder RF,Wachsman,Aboulafia D,Noy A,Henry DH,Von Roenen J,Dezube BJ,Remick SC,Shah MH,Leichman L,Ratner L,Cesarman E,Chadbum A and Mitsuyasu R for the AIDS Malignancy Consortium.Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2010;115(15):3008-16.

73. Dunleavy K, Wilson W. How I treat HIV-associated lymphoma. BLOOD 2012 Apr 5;119(14):3245-55.

74. Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. Am J Hematol. 2012 Mar;87(3):330-333.].

75. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and Controversies in the Treatment of HIV-Related Burkitt Lymphoma. Adv Hematol 2012; Published online 2012 April 18 doi: 10.1155/2012/403648;

76. Barta S, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2011 Dec 16. (on line).

77. Rodrigo JA,Hicks LK,Cheung MC,Song KW,Ezzat H.,Leger CS,Boro J,Montaner JS,Harris M,Leictch HA. HIV-Associated Burkitt Lymphoma: Good Efficacy and Tolerance of Intensive Chemotherapy Including CODOX-M/IVAC with or without Rituximab in the HAART Era. Adv Hematol. 2012;(on line).

78. Re A,Michieli MG,Casari S,Allione B,Cattaneo C,Ruolo M,Spina M,Manuele R,Vaccher E,Mazzuccato M,Abruzzese L,Ferremi P,Carosi GP,Tirelli U and Rossi G.High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on Aids and Tumours(GICAT) study with analysis of prognostic factors.Blood 2009;114(7):1306-1313.

79. Balsalobre P,Diez-Martin JL,Re A,Michieli MG,Ribera J,Canals C,Rosselet A,Conde E,Varela R,Cwynarski K,Gabriel I,Genet P,Guillerm G,Allione B,Ferrant A,Biron P,Espigado I,Serrano Dand Sreda A. Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with HIV-Related Lymphoma.J Clin Oncol 2009;27:2192-98.

80. Bortolin MT, Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, Bidoli E, Rupolo M, Berretta M, Tedeschi R, De Paoli P. Effects on virological and immunological parameters during CD34 mobilization in HIV patients with lymphoma. Am J Hematol. 2006; 81: 800-2.

81. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 111-45.

82. Corona G,Vaccher E,Sandron F,Toffoli G. opinavi-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of Irinotecan in HIV patients with Kaposi'Sarcoma. Clin Pharmacol Ther 2008;83:601-6.

83. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, Tirelli U, Bassetti D. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 546-9.

84. Mounier N,Katlama C,Costigliola D,Chichmanian RM,Spano JP.Drug interactions between antineoplstic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice.Oncol Hematol 2009;72:10-20.

85. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2001; 91: 15

86. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, Nelson M, Gazzard B, Stebbing J. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. Blood. 2004; 104: 2943-6.

87. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood. 2003; 101: 4653-9.

88. Floyd Dj,Nguyen DT,Lobins RI Bashir Q,Doll DC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy.J Clin Oncol 2005;23:7685-7696.

89. Minkoff H,Zhong Y,Burk RD,Palefky JM,Xue X,Watts H,Levine AM,Wright RL,Colie C,D'Sousa G,Massad S,Strickler HD. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial lesions in Human Immunodeficiency Virus-Positive women.J Infect Disease 2010;201:681-690.

90. Gravitt PE.,Kirk GD. Progress and Pitfalls in Defining the Influence of Highly Active Antiretroviral Theraphy on Human Papillomavirus-Associated Cervical Disease. J Infect Dis 2010:201:650-652.

91. Bratcher LF.and Sahasrabuddhe VV. The impact of antiretroviral therapy on HPV and cervical intraepithelial neoplasia:current evidence and directions for future research. Infectious Agents and Cancer 2010;5:8-13.

92. Pantanowitz L and Michelow P. Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Squamous Lesions of the Uterine Cervix.Diagn.Cytopathol.2011;39:65-72.

93. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, Bogner JR, Schürmann D, Neuhoff P, Jäger H, Reichelt D, Vogel M, Ruhnke M, Oette M, Weiss R, Rockstroh J, Arasteh K, Mitrou P, Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study.Ann Oncol. 2006 Jun;17(6):914-9.

94. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, Valencia ME, Abella E, López-Guillermo A, Sureda A, Morgades M, Navarro JT, Esteban H; GESIDA Group; GELCAB Group Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma.Haematologica. 2007 Feb;92(2):191-8.

95. Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, Boro J, Montaner JS, Lima VD, Harris M, Leitch HA. Incidence, Predictors and Significance of Severe Toxicity in Patients with HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2012 May 29. (on line)

96. Syrjanen S.Human papillomavirus infection and its association with HIV. Adv.Dent.Res 2011;23:84-89.

97. de Pokomandi A,Rouleau D,Ghattas G, Trottier H,VenzinaS,cote P.HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. Clin Infect Dis 2011;52:1174-81.

98. Mitra S and Crane L.Diagnosis,treatment and prevention of anal cancer. Curr Infect Dis Rep 2012;14(1):61-66.

99. Munoz-Bongrand N,Poghosyan t,Zohar S,Gerard L,Chirica M,QueroL,Gornet JM,Cattan P.Anal carcinoma in HIV-infected patients in the era of antiretroviral therapy:a comparative study..Dis Colon Rectum 2011;54(6):729-735.

100. Deeken JF,Pantanowitz L,Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancer in patients with HIV on HAART therapy:treatment considerations and research outlook.Curr Opin Oncol 2009;21:445-454.

PATOLOGIE INFETTIVE ASSOCIATE ALL'INFEZIONE DA HIV/AIDS

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

1. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J,García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Lliteras 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-Morales J. Merino D, Ríos-Villegas MJ, Macías J, López-Cortés LF, Camacho A, Merchante N,Del Valle J; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas (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 Oct 15;49(8):1274-82.
4. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, Vispo E, Medrano J, Martin-Carbonero L, Labarga P, Barreiro P, Soriano V. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. AIDS. 2010 Mar 13;24(5):745-53.
5. Carosi G, Puoti M, Antonucci G, De Luca A, Maserati R, Torti C, Bonfanti P, Bonora S, Bruno R, Gaeta GB, Antinori A, Monforte A, Orani 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 Jul-Sep;7(3):161-7.
6. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, de Paepe E, van Solingen-Ristea R, *et al.*The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract 1244]. In: EASL; 30 March to 3 April 2011; Berlin, Germany. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl):S491–S492.
7. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS. 2008; 22:1-13.
8. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S,Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel.AIDS. 2007;21(9):1073-89.
9. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S,Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. AIDS. 2008Jul 31;22(12):1399-410.
10. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults. HIV Med. 2008; 9(2):82-8
11. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. Dig Liver Dis. 2008 Aug;40(8):603-17.
12. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, Cariti G, Colombo M, Craxì A, Filice G, Levrero M, Mazzotta F, Pastore G, Piccinino F, Prati D, Raimondo G, Sagnelli E, Toti M, Brunetto M, Bruno R, Di Marco V, Ferrari C, Gaeta GB, Lampertico P, Marzano A, Pollicino T, Puoti M, Santantonio T, Smedile A. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. Dig Liver Dis. 2011 Apr;43(4):259-65.
13. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. J Hepatol. 2006 Jan;44(1):47-55.
14. Bruno R, Galastri S, Sacchi P, Cima S, Caligiuri A, DeFranco R, Milani S, Gessani S, Fantuzzi L, Liotta F, Frosali F, Antonucci G, Pinzani M, Marra F.gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. Gut. 2010;59:513-20
15. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med. 2006;166:1632-41.

16. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, Gatell J, Clotet B, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? AIDS. 2005;19:2117-25.

17. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MA, Rodríguez-Baño J, Del Valle J, Camacho A, Sanz-Sanz J, Macías J, Pérez-Camacho I, Gómez-Mateos J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. Gut. 2009;58:1654-60

18. http://www.thestartstudy.org/

19. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L,Rodríguez-Nóvoa S, Santos I, López-Cortes LF, Merino D, Rivero A, Soriano V. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. Antivir Ther. 2008;13:429-37.

20. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, Martín-Rico P, Ríos-Villegas MJ, Hernández-Burruezo JJ, Merino D, López-Ruz MA, Rivero A, Muñoz L, González-Serrano M, Collado A, Macías J, Viciana P, Soriano V, Pineda JA. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6):1365-73.

21. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, Perronne C, Carrat F; Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les Hépatites Virales HC02-Ribavic Study Team. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45:123-5.

22. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. Antivir Ther. 2008;13:953-7.

23. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, Ferrara T, Kostman JR, Lo Re V 3rd. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. Antivir Ther. 2010;15:91-9.

24. Van den Eynde E, Quer J, Cubero M, Curran A, Homs M, Garcia-Cehic D, Falco V, Ribera E, Esteban JI, Pahissa A, Crespo M. Abacavir coadministration does not interfere with the suppressive activity of ribavirin in an HCV replicon system.Antivir Ther. 2011;16(6):887-93.

25. Van Heeswijk R, Vandervoorde A, Boogaerts G, Vangeneugden T, de Paepe E, Polo R, Van Solingen-Ristea R, de Backer K, Garg V, Beumont M. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. CROI 2011, paper 119.

26. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, Halfon P. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylatedinterferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. Antivir Ther. 2009;14:839-45.

27. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MA,Rodríguez-Baño J, Del Valle J, Camacho A, Sanz-Sanz J, Macías J, Pérez-Camacho I,Gómez-Mateos J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is associated with liverstiffness in HIV/HCV co-infected patients. Gut. 2009 Dec;58:1654-60.

28. Halfon P, Pénaranda G, Carrat F, Bedossa P, Bourlière M, Ouzan D, Renou C,Tran A, Rosenthal E, Wartelle C, Delasalle P, Cacoub P. Influence of insulinresistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV)mono-infected compared with HIV-HCV co-infected patients. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:61-70.

29. Ryan P, Berenguer J, Michelaud D, Miralles P, Bellón JM, Alvarez E, Catalán P, Sánchez-Conde M, Resino S. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:109-10.

30. Merchante N, Macías J, Ramayo E, Vergara S, García-García JA, Mira JA, Corzo JE, Gómez-Mateos JM, Lozano F, Pineda JA. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. J Viral Hepat. 2006;13: 449-56.

31. D Dieterich, V Soriano, K Sherman, et al. Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon-alfa-2a + Ribavirin in HCV/HIV-coinfected Patients: A 24-Week Treatment Interim Analysis. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Seattle, WA. March 5-8, 2012. Abstract 46.

32. Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting

of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50.Interazioni TPV PI

33. R. Van Heeswijk, V. Garg, G. Boogaerts, et al. The Pharmacokinetic Interaction between Telaprevir and Raltegravir in Healthy Volunteers. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2011). Chicago, September 17-20, 2011. Abstract A1-1738a.

34. Kakuda T, Leopold L, Nijs S, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O_18

35. Hulskotte E, Feng HP, Xuan F, et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Seattle. Abstract 771LB.

36. Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Schering Corporation; May 2011.

37. de Kanter C, Blonk M, Colbers, A, et al. The influence of the HCV protease inhibitor bocepravir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir [paper #772LB]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012; Seattle, WA.

38. Hammond K, Wolfe P, Burton J, et al. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O_15.

39. http://www.hep-druginteractions.org/

40. Nüesch R, Ananworanich 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 Jan 2;22(1):152-4.

41. Low, E., A. Cox, M. Atkins, and M. Nelson.. Telbivudine has activity against HIV-1. AIDS 2009; 23:546-547.

42. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. Cleve Clin J Med. 2007; 74: 353-60.

43. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006 ;55 Suppl 6:vi1-12.

44. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology. 2007;46:1271-8.

45. Collin F, Duval X, Le Moing V, Piroth L, Al Kaied F, Massip P, Villes V, Chêne G, Raffi F; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE study group. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. AIDS. 2009; 23:1021-1024.

46. El-Maouche D, Mehta SH, Sutcliffe C, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, Thomas DL, Sulkowski MS, Brown TT. Controlled HIV viral replication, not liver disease severity associated with low bone mineral density in HIV/HCV co-infection. J Hepatol. 2011 Feb 19. [Epub ahead of print].

1. 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.

2. 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. Epub 2012 Mar 22.

3. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIVinfected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS. 2000;14:1219-28

Cingolani A, Cozzi Lepri A, Castagna A, Goletti D, De Luca A, Scarpellini P, Fanti I, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Girardi E. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition. Clin Infect Dis. 2012 Mar;54(6):853-61. Epub 2011 Dec 12. PubMed PMID: 22157323.

4. Hermans SM, Kiragga AN, Schaefer P, Kambugu A, Hoepelman AI, Manabe YC. Incident tuberculosis durino antiretroviral therapy contributes to suboptimal immune reconstitution in a large urban HIV clinic in sub-Saharan Africa. PLoS One 2010; 5: e10527

5. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-1 infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002;16:75-83.
6. Lawn SD, Myer L, Bekker L-G, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. AIDS 2007;21:335-41.
7. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multi center randomized strategy trial. PlosOne, 2009;4:5575.
8. Abdul Karim SS, naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. New Engl J med 2010:362:697-706.
9. François-Xavier Blanc et al for the CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. N Engl J Med 2011; 365:1471-1481.
10. World Health Organisation. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach (2010 version). WHO, 2010.
11. Havlir DV et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. N Engl J Med 2011; 365:1482-1491.
12. Abdool Karim SS et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. N Engl J Med 2011; 365:1492-1501.
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. 2011 Jun;52(11):1374-83.
14. Matteelli A, Carvalho AC, Marcantoni C, et al. Completion rate and viro-immunological response to combined TB/HIV treatment: results from the RIFART study. Abs presented at Italian Conference on AIDS and Retreoviruses (ICAR), Napoli, 10-12 Giugno 2012
15. Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. AIDS. 2000 Mar 31;14(5):615.
16. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al.Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection.N. Engl. J. Med. 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
17. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, Ballinger J, Swaden L, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy. J Infect Dis. 2006 May 15;193(10):1437-40.
18. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. Thorax. 2006 Sep;61(9):791-4.
19. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2003 Dec 5;17(18):2615-18.
20. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. Curr HIV Res. 2007 May;5(3):349-53.
21. Sustiva label information – approved on Jannuary, 24th 2007. Disponibile presso il sito web: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020972s029,021360s016lbl.pdf.
22. Patel A, Patel K, Patel J, et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in India who are coinfected with tuberculosis and HIV-1.J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Sep 1;37(1):1166-9.

23. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. J Antimicrob Chemother. 2006 Nov;58(5):1017-23.
24. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Pharmacokinet. 2002;41(9):681-90.
25. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. J Antimicrob Chemother. 2006 Dec;58(6):1299-302.
26. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, Narendran G, Ramesh Kumar S, Iliayas S, Menon PA, Selvaraju S, Pooranagangadevi NP, Bhavani PK, Ponnuraja C, Dilip M, Ramachandran R. Efficacy and safety of once-daily nevirapine or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV associated tuberculosis: a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2011 Oct;53(7):716-24)
27. Decloedt EH, Maartens G, Smith P, Merry C, Bango F, McIlleron H. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV-infected adults on rifampicin-based antitubercular therapy. PLoS One. 2012;7(3):e32173. Epub 2012 Mar 7.
28. Matteelli A, Villani P, Carvalho AC, El-Hamad I, Cusato M, Apostoli A, Marcantoni C, Calabresi A, Dal Zoppo S, Bigoni S, Regazzi M. Lopinavir pharmacokinetic profiles in HIV-infected patients during rifabutin-based anti-mycobacterial therapy. J Antimicrob Chemother. 2012 Jun 7. [Epub ahead of print
29. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents – June, 23, 2012. available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
30. Boulanger C, Hollender E,Farrell K,Stambaugh JJ et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. Clin Infect Dis 2009; 49: 1305- 1311.
31. Khachi H, O'Connell R, Ladenheim D et al. Pharmacokinetic interaction between lopinavir/ritonavir an rifabutin in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. J Antimicrob Chemother 2009, 64: 871-873
32. Weiner M, Benator D, Burman W et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. Clin Infect Dis 2005; 40: 1481-1491.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/ TB_HIV_Drugs/default.htm. Accessed 25 March 2010.
34. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):2852-6. Epub 2009 May 11.
35. Brainerd DM, Petry AS, Fang L, et al. Lack of a clinically important effect of rifabutin on raltegravir pharmacokinetics. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). 2009. Abstract A1–1296.
36. Mena A, Vázquez P, Castro Á, López S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV infected patients during rifampicin containing treatment of tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66(4):951-2. Epub 2011 Jan 22.
37. Jack C, Lalloo U, Karim QA, Karim SA, et al. A pilot study of once-daily antiretroviral therapy integrated with tuberculosis directly observed therapy in a resource-limited setting. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Aug 1;36(4):929-34.
38. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis 2008; 8: 516-23.
39. Muller 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; 10: 251-61.
40. Meintjes G, Wilkinson RJ, Moroni C, et al. Randomised placebo controlled trial for prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS 2010; 24: 2381 – 90.
41. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis.Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jan;151(1):129-35.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

1. Brooks JT, Kaplan JE, Masur H. What's new in the 2009 US Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? HIV Med 2009;17:109-114.
2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58:1-207.
3. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34.
4. A. Antinori, A. Ammassari, C. Torti, et al. Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy. Infection 2009; 37: 270–282.
5. 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.
6. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. Antivir Ther 2007; 12: 841–851.
7. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combinetion antiretroviral therapy. Lancet 1998; 351:256-61.
8. Tantisiriwat 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.
9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler AG, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs durino tuberculosis therapy. N Engl J Med 2010;362:697-706.
10. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*.2010;50:1532–1538.
11. 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; 10:251-61.
12. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. AIDS 2008; 22: 601–610.
13. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006; 42: 1639–1646.
14. French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS 2004; 18: 1615–1627.
15. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2009;6:162-71.
16. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.
17. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immuno–deficiency virus–infected patients. Clin Infect Dis 2003; 36:645–1.
18. Miro JM, Lopez JC, Podzamczer D, et al. GESIDA 04/98 Study Group: Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 2006; 43: 79–89.
19. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et. al. European HIV Cohorts: Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002; 137: 239–250.
20. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? Clin Infect Dis 2010; 51: 611-9
21. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. Arch Intern Med 2000;160:2633–8.

PAZIENTE ANZIANO

1. Notiziario ISS- 2011: vol24 (5). Disponibile su http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/Not_vol_24_n_5_suppl1.pdf

2. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy. Lancet 2000; 355: 1131-1137.

3. Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360:119-29.

4. CASCADE Collaboration. Differences in CD4 cell counts at seroconversion and decline among 5739 HIV-1 infected individuals with well-estimated dates of seroconversion. JAIDS 2003; 34:76-83.

5. Ousler KK, Goulet JL, Crystal S et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the veterans aging cohort study. AIDS patient care and STDs 2011. 25: 13-20.

6. .Neuhaus J, Angus B,Kowalska JD for the INSIGHT SMART and ESPRIT Study groups. Risk of all cause mortality associated with non fatal AIDS and serious non-AIDS events in adults infected with HIV. AIDS 2010; 24: 697-706.

7. G Orlando, P Meraviglia, L Cordier, L Meroni, S Landonio, R Giorgi, M Fasolo, I Faggion, A Riva, A Zambelli, R Beretta, G Gubertini, G Dedivitiis, G Jacchetti and A Cargnel: Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. HIV Medicine 2006; 7: 549–557.

8. Gebo KA HIV and aging: implications for patient management. Drugs Aging 2006; 23:897-913.

9. MJ. Silverberg, W Leyden, MA. Horberg, GN. DeLorenze, D Klein, CP. Quesenberry, Jr,: Older Age and the Response to and Tolerability of Antiretroviral Therapy. Arch Intern Med. 2007;167:684-691.

10. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group: Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. AIDS 2008, 22:1463–1473.

11. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC et al Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. AIDS 2008; 22:2331-2339.

12. The UK collaborative HIV cohort (CHIC) Study Steering Committee. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy- naïve individuals with high CD4 cell count. AIDS 2007; 21:1717-1721.

13. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. N Engl J Med 2009;360:1815-1826.

14. S Grabar, I Kousignian, A Sobel, P Le Bras, J Gasnault, P Enel, C Jung, A Mahamat, JM Lang and D Costagliola: Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004, 18:2029–2038.

15. M Nogueras, G Navarro, E Antón, M Sala, M Cervantes, M Amengual and F Segura: Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. BMC Infectious Diseases 2006; 6:159.

16. Christopher J. Johnson, Timothy G. Heckman, Nathan B. Hansen, Arlene Kochman, and Kathleen J. Sikkem: Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. AIDS Care. 2009;; 21(5): 541–551.

17. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. Curr HIV/AIDS Reports 2008; 5:150-158.

18. S Grabar, L Weiss and D Costagliola: HIV infection in older patients in the HAART era Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006; 57: 4–7.

19. Cuzin L., Delpierre C., Gerard S. et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged > 50 years. Clin Infect Dis 2007; 45: 654-7.

20. Sabin CA, Smith CJ, Delpech V et al. The associations between age and the development of laboratori abnormalities and treatment discontinuation for reasons other than virological failure in the first year of highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2009; 10:35-43.

21. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A. for the EUROSIDA Study Group. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy:evidence from the EuroSIDA Study. J Infect Dis 2001; 183:1290-4.

22. European AIDS Clinical Society: Guidelines (6.0) – Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe October 2011. available at www.eacs.org

23. D:A:D Study Group; Friis-Møller N., Reiss P et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007; 356:1723-1735.

24. A Mocroft, O Kirk, J Gatell, P Reiss, P Gargalianos, K Zilmer, M Beniowski, JP Viard, S Staszewski, and JD. Lundgren for the EuroSIDA Study Group: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. AIDS 2007; 21:1119–1127.

25. Valcour V., Shikuma C., Shiramizu B. Et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals. The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. Neurology 2004; 63:822-827.

26. http://www.cuore.iss.it/

27. Mondy K.,Tebas P.Emerging bone problems in patients infected with human immunodefifiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36:S101-S105.

28. Borderi M., Gibellini D., Vescini F. et al Metabolic bone disese in HIB infection AIDS 2009; 23:1297-1310.

29. Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S. et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009; 25(1):9-14.

30. Weber R., Sabin CA, Friis-Moller N. et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. The D:A:D study. Arch Intern Med 2006; 166:1632-1641.

31. Biggar RJ, Kirby KA, Atkinson J, McNeel TS, Engels E; for the AIDS Cancer Match Study Group.Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36(3):861-8.

32. Ard van Sighem, Luuk Gras, Peter Reiss, Kees Brinkman, Frank de Wolf on behalf of the ATHENA national observational cohort study: Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. AIDS 2010, 24:1527–1535.

33. 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.

34. SG. Deeks: HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. Annu. Rev. Med. 2011.62:141-155.

35. Xiuhong, Li; Margolick J , Jamieson B.et al CD4+ T-Cell Counts and Plasma HIV-1 RNA Levels Beyond 5 Years of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). JAIDS 2011, May 20.

36. Elzi L., Marzolini C., Furrer H, et al: Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy Between 2005 and 2008. Arch Intern Med. 2010;170(1):57-65.

37. G Orlando, P Meraviglia, L Valsecchi et al: cART Durability and Causes for Treatment Switching or Discontinuation in HIVPositive Patients Older Than 50 Years of Age. J Acquir Immune Defic Syndr _ Volume 55, Number 2, October 1, 2010.

38. Beau M. Ances,1 Florin Vaida,2 Melinda J. Yeh,3HIV Infection and Aging Independently Affect Brain Function as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging. The Journal of Infectious Diseases 2010; 201:336–40.

39. Tadros A., Shaver E., Davis SM et al. Hospitalizations of Older Patients with Human Immunodeficiency Virus in the United States. The Journal of Emergency Medicine, Vol. -, No. -, pp. 1–7, 2012 in press.

40. Hasse B. Ledergerber B. Furrer H. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. Clinical Infectious Diseases 2011;53(11):1130–9.

41. Althoff KN, gebo KA, Gange SJ et al. CD4 count at presentationfor HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely toh ave a delayed presentation? AIDS Res and therapy, 2010, 7:45.

42. Smith, R. D., Delpech, V. C., Brown, A. E., & Rice, B. D.. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS*, 2010, *24*, 2109–2115.

43. Balestre E., Eholie SE´, Lokossue A. et al: Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa. AIDS 2012, 26:951–957.

44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. March 2012. Department of Health and Human Services DHHS. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand AdolescentGL.pdf

45. Abrass CK, Appelbaum JS, Boyd CM,et al: Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Individuals with the Human Immunodeficiency Virus. Work Group for the HIV and Aging Consensus Project. J Am Geriatr Soc. 2012 May;60(5):974-9.

46. Salter ML, Lau B, Go VF et al : HIV Infection, Immune Suppression, and Uncontrolled Viremia Are Associated With Increased Multimorbidity Among Aging Injection Drug Users Clinical Infectious Diseases 2011;53(12):1256–64.

47. KK. Oursler, JL. Goulet, S Crystal, et al: Association of Age and Comorbidity with Physical Function in HIV-Infected and Uninfected Patients: Results from the Veterans Aging Cohort Study AIDS Patient Care and STDs. January 2011, 25(1): 13-20.

48. Vance DE, Wadley VG, Crowe MG et al. Cognitive and everyday functioning in older and younger adults with and without HIV. Clin Geront 2011; 34(5): 413-426.

49. S.M. Skevington (2012): Is quality of life poorer for older adults with HIV/AIDS? International evidence using the WHOQOL-HIV, AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV, DOI:10.1080/09540121.2012.661838.

50. Andrea Sankar, Andrea Nevedal, Stewart Neufeld, Rico Berry, and Mark Luborsky: What do we know about older adults and HIV? a review of social and behavioral literature. AIDS Care. 2011 October ; 23(10): 1187–1207. doi:10.1080/09540121.2011.564115.

51. Marzolini C., Back D, Weber R. et al . Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2107–2111.

52. Ministero della Salute: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 – 2014 – available at: www.salute.gov

PAZIENTE DONNA

1. Prins M, Meyer L, Hessol NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. AIDS. 2005;19:357-370.
2. 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.
3. Squires K, Currier J, Bridge D, et al. GRACE (Gender, Race And Clinical Experience): 48-week results of darunavir/r-based therapy in the largest trial in North America focused on treatment-experienced women. Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract MOPEB042.
4. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. 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;53:323-332.
5. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS. 2009;23:1679-1688.
6. Patterson K, Napravnik S, Eron J, Keruly J, Moore R. Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 2007;8:406-410.
7. 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 Hum Retroviruses. 2012; 28(6):544-51.
8. Soon G, Min, Struble K, Chan-Tack K, ET AL. Meta-Analysis of Efficacy Outcomes for Treatment-Naive and Experienced HIV-Infected Women in Randomized Controlled Clinical Trials (RCTs) (2000-2008) In: International Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2010.
9. Smith K, Tierney C, Daar E *et al* Association of race/ethnicity and sex on outcomes in ACTG A5202. In: Program and abstracts of 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections, February 27–March 2, 2011, Boston, MA (Abstract 536).
10. Hermes A, Fredrick L, Pasley M et al. Efficacy, safety and tolerability of Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv) in HIV-infected women: Results of a Meta-analysis of 7 Prospective, Randomized clinical Trial through 48 weeks. 1st International Workshop on HIV & women from adolescence through menopause. Washington DC , January 10-11, 2011.
11. Squires KE: Gender differences in the diagnosis and treatment of HIV. Gend Med. 2007; 4:294-307.
12. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W et al: Are there differences in starting protease inhibitors, HAART and disease progression despite equal access to care? J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;24:475-482.
13. 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.
14. Clark RA. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. Drug Saf. 2005;28: 1075-1083.
15. Van Leth F, Andrews S, Grinszteijn B. 2 NN study group. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. AIDS. 2005;19:463-471.
16. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA et al. Hepatoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. HIV Med. 2008;9:221-6.
17. Watts DH. Treating HIV during pregnancy : an update on safety issues. Drug Saf 2006; 29(6):467-90.
18. Registro sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali in gravidanza (safety and toxicity of antiretroviral drugs in pregnancy) disponibile presso il sito: *http://www.hivatis.org*).
19. Hodder S, Jayaweera D, Mrus J, Ryan R, Witek J on behalf of the GRACE Study Group. 49th Conferernce on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 12-15, 2009. Abstract H-919.
20. 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 Currier J et al. Ann Int Med. 2010;153:349-357.

21. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than man and develop particolar lipodystrophy pattern. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;24:58-61.

22. Thiebaut R, Dequae-Merchadou L, Ekouevi DK, et al. Incidence and risk factors of severe hypertriglyceridaemia in the era of highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine Cohort, France, 1996-99. HIV Med. 2001;2:84-88.

23. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2506-12.

24. Pernerstorfer-Shoen H, Jilma, Perschler A, et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidaemia. AIDS. 2001;15:725-734.

25. Estrada V, Geijo P, Fuentes-Ferrer M et al. Dyslipidaemia in HIV-infected women on antiretroviral therapy. Analysis of 922 patients from the Spanish VACH cohort. BMC Women's Health. 2011;11:36.

26. Déti EK, Thiébaut R, Bonnet F et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. HIV Med. 2010 May;11(5):308-1.

27. Di Biagio A, Rosso R, Vitale F et al. Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. Clin Nephrol. 2011;75(6):518-23.

28. Msango L, Downs JA, Kalluvya SE, et al. Renal dysfunction among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy AIDS. 2011;25(11):1421-5.

29. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int. 2002;61(1):195-202.

30. 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.

31. Quiros-Roldan E, Amadasi S, Paraninfo G, et. The impact of gender and anchor on TDF renal toxicity. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(2):e11-2.

32. Dube MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. Circulation. 2008;118:36-40.

33. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitanie. Reduce bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. AIDS 2008;22:359-402.

34. Anastos K, Lu D, Shi O, et al. The association of bone mineral density with HIV infection and antiretroviral treatment in women. Antivir Ther. 2007;12:1049-1058.

35. Wasserman P. and Rubin D.: Highly Prevalent Vitamin D Deficiency and insufficiency in an Urban Cohort of HIV-Infected Men Under Care. Aids Patient Care. 2010;24:223-227.

36. Reynes J, Lawal A, Pulido F et al. Examination of non inferiority, safety and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/rotonavir and tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-weeks results. HIV Clin Trials. 2011;12(5):255-67.

37. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:499–523.

38. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV: Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. AIDS. 2003;17:2159–2168.

39. Almond LM, Hoggard PG, Edirisinghe D, Khoo SH, Back DJ: Intracellular and plasma pharmacokinetics of efavirenz in HIV infected individuals. J Antimicrob Chemother. 2005;56:738–744.

40. Pfister M, Labbé L, Hammer SM, Mellors J, Bennett KK, Rosenkranz S, Sheiner LB; Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:130–137.

41. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, Gulick RM: Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. J Infect Dis. 2004;189: 1176–1184.

42. Van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJ, Koopmans PP. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. Ther Drug Monit. 2006;28: 650–653.

43. Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex Differences in Lopinavir and Ritonavir Pharmacokinetics Among HIV-Infected Women and Men. J Clin Pharmacol. 2011; 51:1665-73.

44. Squires KE, Johnson M, Yang R, Uv J, Sheppad L, Absalon J, McGrath D. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. J Antimicrobial Chemother. 2011;66:363-70.

45. Venuto C, Ma Q, Mollan K, et al. Effect of sex and NRTI on Atazanavir pharmacokinetics in ACTG Study A5202. In: Program and abstracts of 19th Conference on retroviruses and opportunistic infections, March 5-8, 2012, Seattle, WA (Abstract 612).

46. 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 (9):570-9.

47. Patterson K, Dumond J, Prince H, et al. Pharmacokinetics of TDF in blood plasma and cervicovaginal fluid of HIV+ post-menopausal compared with pre-menopausal women. In: Program and abstracts of 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections, February 27–March 2, 2011, Boston, MA (Abstract 32).

48. Clark RA, Theall K: Population-based study evaluating association between selected antiretroviral therapies and potential oral contraceptive pill failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37:1219–1220.

49. Anderson J (ed). A Guide to the Clinical Care of Women with HIV, 2005 Edition. US Department of Health and Human Services, Human Resources Service Administration, HIV AIDS Bureau; 2005. Available at: http:/hab.hrsa.gov/publications/womencare05/.

50. Cejtin H. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. Infect Dis Clin North Am. 2008; 22:709-39.

51. Sevinsky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, Krantz K, Bertz R, Zhang J. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. Antivir Ther. 2011;16:149-56.

52. 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.

53. Williams P, Narciso L, Browne G, Roberts J,Weir R, Gafni A. The prevalence, correlates, and costs of depression in people living with HIV/AIDS in Ontario: implications for service directions. AIDS Educ Prev. 2005;17:119-13.

54. Atkinson JH, Grant I. natural history of neuropsychiatric manifestations of HIV disease. Psychiatr Clin North Am. 1994;17:17-33.

55. Olatunji BO, Mimiaga MJ, O'Cleirigh C, Safren SA. Review of treatment studies of depression in HIV. Top HIV Med. 2006;14:112-24.

56. 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.

57. Cook JA, Cohen MH, Burke J, et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30:401-40.

58. Reis RK Haas VJ, CB, Teles SA, Galvão MT, et al. Symptoms of depression and quality of life of people living with HIV/AIDS.Rev Lat Am Enfermagem. 2011;19:874-81.

59. Havlik RJ, Brennan M, Karpiak SE. Comorbidities and depression in older adults with HIV. Sex Health. 2011;8:551-9.

60. Andrinopoulos K, Clum G, Murphy DA, et al. Health related quality of life and psychosocial correlates among HIV-infected adolescent and young adult women in the US. AIDS Educ Prev. 2011;23:367-81.

61. 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.

62. Gonzalez A, Zvolensky MJ, Parent J, et al. HIV symptom distress and anxiety sensitivity in relation to panic, social anxiety, and depression symptoms among HIV-positive adults. AIDS Patient Care STDS. 2012;26:156-64.

63. Patel R, Kassaye S, Gore-Felton C, Wyshak G, et al. Quality of life, psychosocial health, and antiretroviral therapy among HIV-positive women in Zimbabwe. AIDS Care. 2009;21:1517-27.

64. Schwartz RM, Mansoor A, Wilson TE, Anastos K, et al. Chronic depressive symptoms and Framingham coronary risk in HIV-infected and HIV-uninfected women. AIDS Care. 2012;24:394-403.

65. Weiss SM, Tobin JN, Antoni M, Ironson G et al; SMART/EST Women's Project Team*. Enhancing the health of women living with HIV: the SMART/EST Women's Project in the US. Int J Womens Health. 2011;3:63-77.

66. Looby SE. Menopause-associated metabolic manifestations and symptomatology in HIV infection: a brief review with research implications. J Assoc Nurses AIDS Care. 2012;23:195-203.

67. Boonyanurak P, Bunupuradah T, Wilawan K, et al. Age at menopause and menopause-related symptoms in human immunodeficiency virus-infected Thai women. Menopause 2012. Apr 30. [Epub ahead of print]

68. Fan MD, Maslow BS, Santoro N, Schoenbaum E. HIV and the menopause. Menopause Int. 2008;14:163-8.

69. Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;47:384-390.

70. Lipps GE, Lowe GA, De La Haye W, et al. Validation of the Beck Depression Inventory II in HIV-positive patients. Aust NZJ Psychiatry. 1999;33:344-52.

71. Cohen MS: Preventing sexual transmission of HIV. Clin Infect Dis. 2007; 45:S287–S292.

72. Spencer L, Karim R, Landay A, Mack W, Stiller T: Association between Immune activation and HIV-RNA 1 genital shedding. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 674).

73. Wang CC, Liu T, Anderson B, De Long A, Chapman S: Association between genital tract HIV-1 RNA shedding and mucosal inflammation among women on effective ART with undetectable plasma viral load. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 675).

74. Baetan J, Strick L, Lucchetti A,Whittington W, Sanchez J: Herpes simplex virus suppressive treatment decrease plasma and genital HIV-1 viral loads in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomized placebo controlled cross over trial. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 676).

75. Sarkar M, Bacchetti P, French AL, et al; for the Women's Interagency HIV Study (WIHS).Lower liver-related death in African American Women with HIV/HCV co-infection compared to caucasian and hispanic women. Hepatology. 2012 May 22. [Epub ahead of print].

76. Di Martino V, Lebray P, Myers RP et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long term benefit of estrogen exposure. Hepatology. 2004;40:1426-33.

77. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. Gut. 2007;56:390-5.

78. Paladino N, Fainboim H, Theiler G et al. Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism. J Virol. 2006;80:9144-50.

79. Rogers A, Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. Bone 2001;29:30-34.

80. Brannstrom M, Friden BE, Jasper M, et al. in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNF-alpha from the human corpus luteum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83:213-7.

81. Nasta P. "Immune activation, aging and gender" and progression of liver disease.Acta Biomed. 2011;82:115-23.

82. Villa E, Karampatou A, Cammà C. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011;140 :818-29.

83. 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.

PAZIENTE IMMIGRATO

1. Immigrazione. Dossier Statistico 2011. XXI Rapporto. Edizioni IDOS, Roma, ottobre 2011. Accessibile al: http://www.caritasitaliana.it/materiali/Pubblicazioni/libri_2011/dossier_immigrazione2011/scheda.pdf (ultimo accesso 14/06/2012).
2. Pezzoli MC, Hamad IE, Scarcella C, Vassallo F, Speziani F, Cristini G, Scolari C, Suligoi B, Luzi AM, Bernasconi D, Lichtner M, Cassara G, Manca N, Carosi G, Castelli F; and the PRISHMA Study Group. HIV infection among illegal migrants, 2004-2007. *Emerg Infect Dis.* 2009 Nov;15(11):1802-4.
3. Rodríguez-Álvarez E, Lanborena N, Bacigalupe A, Martin U. Social factors associated with the knowledge about HIV of the immigrants from China, Latin America, the Maghreb and Senegal in the Basque Country (Spain). J Immigr Minor Health. 2012 Mar 2.
4. Massari V, Lapostolle A, Cadot E, Parizot I, Dray-Spira R, Chauvin P. Gender, socio-economic status, migration origin and neighbourhood of residence are barriers to HIV testing in the Paris metropolitan area. AIDS Care.2011 Dec;23(12):1609-18.
5. Levy V et al. Factor in the delayed HIV presentation of immigrants in Northen California: implication for vouluntary counseling and testing programs. J Immigrant Health, 2007; 9: 49-54.
6. Mayberry RM, Mili F, Ofili E. Racial and ethnic differences in access to medical care. Med Care Res Rev, 2000; 57(1): 108-145.
7. Parrish DD, Kent CK. Access to care issues for African American communities: implications for STD disparities. Sex Transm Dis, 2008; 35:S19-S22.
8. Oramasionwu CU et al. HIV/AIDS disparities: the mounting epidemic plaguing US blacks. J Natl Med Assoc, 2009; 101(12): 1196-1204.
9. Centro Operativo AIDS (COA)-Istituto Superiore di Sanità, Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2009 e dei casi di Aids in Italia al 31 dicembre 2010. Notiziario ISS, Volume 24-Numero 5-Supplemento 1- 2011.
10. Mena M, Magnani C. Villa M, Re T, Perini P, De Paschale M, Cagnin D, Cerulli T, Clerici P, Viganò P. Characterisation of AIDS presenters and their response to antiretroviral therapy at Legnano general hospital (Italy) during the period 2000-2008. *New Microbiologia*, 33, 207-214, 2010.
11. Pérez-Molina JA, Suárez-Lozano I, Del Arco A, Teira R, Bachiller P, Pedrol E, Martínez-Alfaro E, Domingo P, Mariño A, Ribera E, Antela A, de Otero J, Navarro V, González-García J; Gesida 5808 Study Group. Late initiation of HAART among HIV-infected patients in Spain is frequent and related to a higher rate of virological failure but not to immigrant status. *HIV Clinical Trials*, 2011 Jan-Feb;12(1):1-8.
12. Ruiz M, Briones-Chavez CS. How to improve the health of undocumented Latino immigrants with HIV in New Orleans: an agenda for action. Rev Panam Salud Publica. 2010 Jul;28(1):66-70.
13. Waldrop-Valverde D. et al. Numeracy skills explain racial differences in HIV medication management. AIDS Behav, 2009; DOI 10.1007/s10461-009-9604-4.
14. Seña AC, Hammer JP, Wilson K, Zeveloff A, Gamble J. Feasibility and acceptance of door-to-door rapid HIV testing among Latino immigrants and their HIV risk factors in North Carolina. *AIDS Patient Care and STDs*, 2010; 24: 165-173.
15. Washington DL et al. Transforming clinical practice to eliminate racial-ethnic disparities in healthcare. J Gen Intern Med, 2008;23: 685–91.
16. Page LG et al. Access to regular HIV care and disease progression among black African immigrants. J Natl Med Assoc, 2009; 101(12): 1230-1236.
17. Mugavero MJ et al. Racial disparities in HIV virologic failure: do missed visits matter? JAIDS, 2009; 50(1): 100-108.
18. CDC Guidelines: Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Setting. MMWR, 2006; 55(RR14): 1-17.
19. Boskey E.The CDC's HIV Testing Recommendations. About.com Guide, 2007.
20. Estrada AL. Health disparities among African-American and Hispanic drug injectors - HIV, AIDS, hepatitis B virus and hepatitis C virus: a review. AIDS, 2005; 19(3): S47-S52.

21. Buchacz K et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS, 2004; 18: 2075-2079.

22. Palacios R et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. JAIDS, 2007; 44: 356-359.

23. Bolivar H et al. The Challenge of HIV-1 Genetic Diversity: Discordant CD4+ T-Cell Count and Viral Load in an Untreated Patient Infected With a Subtype F Strain. JAIDS, 2009; 52(5): 659-661.

24. Rodes B et al. Quantitative detection of plasma Human Immunodeficiency Virus type 2 subtype A RNA by Nuclisens EasyQ assay (version 1.1). J Clin Microbiol, 2007; 45(1): 88-92.

25. Easterbrook PJ et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. J Int AIDS Soc, 2010; 13(1): 4.

26. Bousheri et al. Infection With Different HIV Subtypes Is Associated With CD4 Activation-Associated Dysfunction and Apoptosis. JAIDS, 2009; 52(5): 548-552.

27. Rodes B. et al. Viral response to antiretroviral therapy in a patient coinfected with type 1 and type 2. Clin Infect Dis, 2005; 41: e19-e21.

28. Van der Ende ME et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2 infected patients. AIDS, 2003; 17(suppl 3): S55-S61.

29. Poveda E et al. Are Fusion Inhibitors active against all HIV variants? AIDS Res Hum Retroviruses, 2004; 20(3): 347-348.

30. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. Curr Opin Infect Dis, 2006; 19 (1): 1-7.

31. Kantor R. et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration.PLOS Medicine, 2005.

32. Holguin A et al. Efficacy of antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1 non-B subtypes. AIDS Rev. 2006 Apr-Jun;8(2):98-107.

33. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. Am J Med 2007; 120: 488-492.

34. Horberg M et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010; 53(1): 62-69.

35. Bausserman LL et al. Racial differences in serum lipids in HIV+ women treated with protease inhibitor regimens. HIV Clin Trials, 2004; 5(6): 399-405.

36. Lai S et al. Long-term combination antiretroviral therapy is associated with the risk of coronary plaques in African Americans with HIV infection. AIDS Patient Care STDS, 2009; 23(10):815-824.

37. Salehian B et al. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. J Nation Med Associat, 2005; 97(8): 1088-1092.

38. Freedman BI et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. Nephrol Dial Transplant, 2009; 24(11): 3366-3371.

39. Ledergerber B et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis, 2007; 45(1): 111-119.

40. Garland JM, Andrade AS, Page KR. Unique aspects of the care of HIV-positive Latino patients living in the United States. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 Aug;7(3):107-16.

41. Míguez-Burbano M et al. Alcohol and Race/Ethnicity Elicit Different Changes in Lipid Profiles in HIV-Infected Individuals Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Journal of the Association of Nurses in AIDS care, 2009; 20 (3): 176-183.

42. Curtis JR 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.

43. Libois A et al. Risk factors of osteopenia in HIV-infected women: No role of antiretroviral therapy. Maturitas, 2009; 65(1): 51-54.

44. Brown TT et al. Loss of Bone Mineral Density After Antiretroviral Therapy Initiation, Independent of Antiretroviral Regimen. JAIDS, 2009; 51(5): 554-561.

45. Robinson-Papp J et al. The Roles of Ethnicity and Antiretrovirals in HIV-Associated Polyneuropathy: A Pilot Study. JAIDS, 2009; 51(5): 569-573.

46. Overton ET et al. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. HIV Med, 2009;10(6): 343-350.

47. Bleasby K et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6). J Pharmacol Exp Ther, 2005; 314(2): 923-31.

48. Ribaudo HJ et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS clinical trials group study. Clin Infec Dis, 2006; 42(3): 401-7.

49. van Luin M 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.

50. King T, Aberg JA. Clinical impact of patient population differences and genomic variation in efavirenz therapy. AIDS, 2008; 22(14): 1709-1717.

51. Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not al, populations. Pharmacogenomics, 2004; 5(2): 203-11.

52. Zucman D et al. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007;45(1):1-3.

53. Saag M, 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.

54. Bogart LM et al. Conspiracy beliefs about HIV are related to antiretroviral treatment nonadherence among African American men with HIV. JAIDS, 2010; 53(5): 648-655.

55. Malebranche DJ et al. Race and sexual identity: perceptions about medical culture and healthcare among black men who have sex with men. J Natl Med Assoc, 2004; 96: 97-107.

56. Hartzell JD et al. Race and mental health diagnosis are risk factors for highly active antiretroviral therapy failure in a military cohort despite equal access to care. JAIDS, 2007; 44: 411-416.

57. Willard S, Angelino AF. The need for sociocultural awareness to maximize treatment acceptance and adherence in individuals initiating HIV therapy. J Int Assoc Physicians AIDS Care, 2008; 7:S17–21.

58. Mugavero M et al. Racial Disparities in HIV Virologic Failure: Do Missed Visits Matter? JAIDS, 2009; 50(1): 100-108.

59. Keiser O, Spycher B, Rauch A, Calmy A, Cavassini M, Glass TR, Nicca D, Ledergerber B, Egger M; The Swiss HIV Cohort Study. Outcomes of Antiretroviral Therapy in the Swiss HIV Cohort Study: Latent Class Analysis. *AIDS Behav*. 2011 Jun 1. DOI 10.1007/s10461-11-9971-5.

60. 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. 2011 Dec 25.

61. Castelli F., El Hamad I. Infezione da HIV nel migrante. HIV nuove prospettive, 2011; 1: 31-40.

62. Williams JK et al. Learning from successful interventions: a culturally congruent HIV risk reduction intervention for African American men who have sex with men and women. Am J Public Health, 2009; 99(6): 1008-1012.

63. Spizzichino L. Counselling e psicoterapia nell'infezione da HIV. Dall'intevento preventivo al sostegno psicologico. Roma. Franco Angeli

64. Spizzichino L. Prometeo incatenato. Immigrazione e infezione da HIV. Rivista psicologia clinica, 2009.

65. Lee D 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.

66. Landrine H et al. Culture change and ethnic–minority health behavior: an operant theory of acculturation. J Behav Med, 2004; 27(6): 527-555.

67. Babudieri S et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. JAMA, 2000; 284: 179-180.

68. Morrone A. Oltre il colore della pelle. Italia crocevia di migranti e culture. Roma. Bugatto libri, 1999.

PAZIENTE PEDIATRICO

1. 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.
2. 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.
3. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. J Allergy Clin Immunol, 2003. 112(3):973-80.
4. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. Pediatr Infect Dis J, 1992. 11(12):1018-26.
5. 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.
6. 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.
7. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf. Accessed (march 2010).
8. Paediatric HIV/antiretroviral therapy and care guideline review. WHO technical reference group meeting | 10 - 11 April 2008, Geneva, Switzerland.
9. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Med. 2009 Nov;10(10):591-613.
10. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the 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(3):398-404.
11. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. AIDS, 2003. 17(6):867-77.
12. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. JAMA, 2005. 293(18):2221-31.
13. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. JAMA, 2006. 295(6):626-8.
14. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. AIDS, 2006. 20 (2):207-15.
15. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. Clin Infect Dis, 2004. 38(11):1692-8.
16. Violari A, Cotton M, Gibb D, et al. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral therapy (CHER) study. 4th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia.Abstract LB WES103.
17. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med, 2004. 350 (24):2471-80.
18. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. AIDS, 2004. 18(2):237-45.
19. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. AIDS, 2004. 18 (14):1915-24.
20. Perinatal HIV Guidelines Working Group. 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. April 29, 2009; pp 1-90. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf. Accessed (March2010).

21. 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.

22. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. J Infect Dis, 1997. 175 (5):1029-38.

23. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA, 1998. 279(10):756-61.

24. 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.

25. 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 Apr;11(4):273-83. Epub 2011 Jan 31.

26. 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.

27. LePrevost M, Green H, Flynn J et al. Adherence and acceptability of once-daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 533–537.

28. Hughes AR et Al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004 Mar;5(2):203-11.

29. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. Pediatrics, 2007. 120(2):e416-23.

30. Gazzard BG for the British HIV Association Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. HIV Med 2008; 9: 563–608.

31. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infec Dis, 2004. 189 (1):51-60.

32. Havens PL, Frank M, Cuene B, et al. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m2/dose in children and adolescents with HIV infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 8-11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 937.

33. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2003. 22(3):216-24.

34. Chadwick EG, Rodman J, Palumbo P, et al. A prospective evaluation of pharmacologic, virologic, and immunologic parameters of lopinavir/ritonavir for HIV-1-infected infants < 6 months of age. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 766.

35. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet. 2001;358 (9295):1760-1765.

36. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS, 1999. 13(18):F123-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517.

37. Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2004. 23(8):713-8.

38. 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; epub ahead of print.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

1. Suligoi B, Boros S, Camoni L,Lepore D Aggiornamento delle nuove diagnosi di HIV al 31.12.07 e Aggiornamento dei casi di AIDS al 31.12.08, Vol. 22 Notiziario dell'ISS 2009.
2. Report on the global AIDS epidemic, "At risk and neglected: four key populations" , UNAIDS 2006; 5:114-119.
3. Seth C, Kalichman LC, Symbayi M et al. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharian Africa: systematic review of empirical findings, Socienty of Prevention Reasearch 2007.
4. Kalichman LC, Symbayi M, Cain D, Jooste S. Alcohol expectancies and risky drinking among men and women at high-risk for HIV infection in Cape Town South Africa.Addict Behav. 2007 Oct;32(10):2304-10.
5. Stall. The prevention of HIV infection associated with drug and alcohol use during sexual activity. 1988; New York Harrington Park Press.
6. Petry NM. Alcohol use in HIV patients: what we don't know may hurt us. 1999; International Journal of STD and AIDS 10(9):561-70.
7. Valerie A. Gruber, Elinore F. McCance-Katz. Methadone, Buprenorphine, and Street Drug Interactions with Antiretroviral Medications: Curr HIV/AIDS Rep (2010) 7:152-160.
8. Not. Ist Super Sanità 2010; 23(12). 3-6.
9. Suligoi B, Boros S , Camoni L, Pugliese L. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 Dicembre 2009 e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2010. Vol. 24 Notiziario dell'ISS 2011.
10. Cook RT, Stapleton JT, Ballas ZK, Klinzman D. Effect of a single ethanol exposure on HIV replication in human lymphocytes. J Investig Med 1997;45:265-71.
11. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injectionn-drugs users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 1994; 331(7):450-9.
12. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, et al. Barrier to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA 1998; 280(6): 547-9.
13. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA 1998; 280(6): 544-6.
14. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. 28(1): 47-58.
15. Tapp C, Milloy MJ, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Hogg RS, Montaner J, Wood E. Female gender predicts lower access and adherence to antiretroviral therapy in a setting of free healthcare. BMC Infect Dis. 2011 Apr 6;11:86
16. McCance-Katz EF. Drug interactions associated with methadone, buprenorphine, cocaine, and HIV medications: implications for pregnant women. Life Sci. 2011 May 23;88(21-22):953-8.
17. Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H, Saitz R, Samet JH. Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems.AIDS Care. 2007 Sep;19(8):1039-47.
18. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS- Comitato Scientifico di Progetto del Centro Nazionale per la Prevenzione e il controllo delle malattie. Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale. Ministero della Salute. Seconda edizione, dicembre 2005.
19. 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 aintenance treatment. The Manif 2000 study group. AIDS. 2000 Jan 28;14(2):151-5.
20. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, Hogg RS, Montaner JS.Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy.Drug Alcohol Depend. 2006 Sep 15;84(2):188-94.
21. Sullivan LE, Barry D, Moore BA, Chawarski MC, Tetrault JM, Pantalon MV, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. Clin Infect Dis. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S184-90.
22. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantalon MV, Barry D, O'connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. J Subst Abuse Treat. 2007 Oct 12.

23. Werb D, Mills EJ, Montaner J SG, Wood E. Risk of resi stance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis: Lancet Infect Dis 2010; 10: 464-69.

24. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV infection. J Acquir Immune defic Syndr. 2001; 27:251.

25. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002, 16: 534-550.

26. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2003, 139. 258-266.

27. Wynn GH, Kelly LC, Zapor MJ et al. Antiretrovirals,part III: antiretrovirals and drug abuse. Psychosomatics 2005; 46: 79-87.

28. Henry J, Hill I. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet 1998; 352: 1751-2.

29. Lopez P, Velez R, Rivera V. Characteristics of P-glycoprotein (Pgp) upregulated in chronic cocaine users and HIV infected persons. Retrovirology 2005, 2(Suppl 1): 142.

30. Bramuglia Gf, Cortata CM, Curras V, et al. Relationship between p-glycoprotein activity measured in peripheral blood mononuclear cells and indinavir bioavailability in healthy volunteers. J Pharm Sci 2009, 98.327-336.

31. Shaik N, Giri N, Pan G, Elmquist WF. P-glycoprotein-mediated active efflux of the anti-HIV1 nucleoside abacavir limits cellular accumulation and brain distribution. Drug Metab Dispos 2007, 35: 2076-2085.

32. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. Ann Pharmacother. 2004 Jun;38(6):1024-30.

33. Baum MK, Rafie C, Lai S, et al. Alcohol use accelerates HIV disease progression. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010;26(5): 511-8.

34. Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. Curr HIV/AIDS Rep. 2010; 7(4):226-33.

35. 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.

36. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2005; 39:709–716.

37. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. J Antimicrobl Chemother 2005; 55:417–419.

38. 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.

39. McCance-Katz EF, Lum PJ, Beatty G et al. Untreated HIV Infection is Associated with Higher Blood Alcohol Levels. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Apr 10. [Epub ahead of print]

40. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection:a review. Mt Sinai J Med 2000; 65:429-36.

41. 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.

42. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24:241-8.

43. Schwartz EL, Brechpul AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic syndr 1992; 5:612.

44. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. Am J Addict 2001; 10: 296.

45. Clinical Protocol for the WHO European Regions. HIV/AIDS treatment and care for injecting drug user. World Health Organization 2007.

46. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. Clin Infect Dis 2001; 33: 1595-7.

47. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. Ther Drug Monit 2001; 23:553-5.

48. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P. et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interactions between methadone, LAAM and nelfinavir. Am J Addict 2004; 13: 163-80.

49. Scholler-Gyure M, van den Brink W, Kakuda TN, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. J Clin Pharmacol, 2008; 48(3):322-9).

50. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 476-82.

51. Friedland GH, Andrews L, Argawala S et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in chronically treated subjects. International Symposium HIV and Emerging Infectious disease. June 2004. Toulon, France.

52. Friedland G, Andrews L, Schreibman T, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. AIDS. 2005; 19(15): 1635-41.

53. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. Clin Pharmacokinet. 2005;44(2):175-86.

54. Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of methadone. J Clin Pharmacol. 2010 Dec;50(12):1461-6.

55. McCance-Katz EF , Moody DE, Smith PF, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. Clin Infect Dis. 2006;43 Suppl 4:S216-46.

56. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse E, Ma Q, Rainey P. Lack of clinically significant drug interactions between nevirapine and buprenorphine. Am J Addict (in press).

57. Carrieri MP, Vlahov D, Dellamonica P et al. Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif 2000 Study Group. Drug Alcohol Depend 2000; 60: 51-54.

58. Baker J, Rainey PM, Moody DE, Morse GD, Ma Q, McCance-Katz EF . Interactions between Buprenorphine and Antiretrovirals: Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir. Am J Addict 2010 Jan 1; 19 (1):17-29.

59. Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C, Dastugue B, Peigue-Lafeuille H, Beytout J, Laurichesse H. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients. Clin Chem. 2003 Jul;49(7):1154-62.

60. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D et al. Inhibition of metadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-protease inhibitors. Drug Metab Dispos 1998; 26: 257-260.

61. Gruber VA, Rainey PM, Moody DE, et al. Interactions between buprenorphine and the protease inhibitors darunavir-ritonavir and fosamprenavir-ritonavir. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):414-23.

62. 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 Dec 1;91 (2-3):269-78.

63. Bruce RD, Altice FL, Moody DE, Lin S, Fang WB, Sabo JS, et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone. Drug Alcohol Depend 2009; 105:234–239.

64. 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.

DETENZIONE

1. Long J., Allwright S., Barry J., Reynolds S.R., Thornton L., Bradley F., Parry J.V. "Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey" BMJ 2001; 323 (7323): 1209-13.

2. Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M, Jenison S.A. "Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA" Epidemiol Infect. 2001 Dec;127(3):475-84.

3. Spaulding A., Stephenson B., Macalino G., Ruby W., Clarke J.G., Flanigan T.P. "Human Immunodeficiency Virus in Correctional Facilities: A Review" Clin Inf Dis 2002; 35; 305-12.

4. Prevalence of Hepatitis B virus and/or Hepatitis C virus co-infections in prisoners infected with the Human Immunodeficiency Virus. Pontali E, Ferrari F. Int J Prison Health. 2008 Jun;4(2):77-82.

5. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health Care, and the American Correctional Association.Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. MMWR Recomm Rep. 2006 Jul 7;55(RR-9):1-44.

6. Dada MO Akanmu AS, Esan OA "Seroprevalence of HIV among male prisoners in Lagos State, Nigeria" Niger Postgrad Med J. 2006 Mar; 13(1) 6-9.

7. Coelho HC Perdoná GC, Neves FR, Passos AD "HIV prevalence and risk factors in a Brazilian penitenziary" Cad Saude Publica 2007 Sep; 23(9): 2197-204.

8. Poulin C. Alary M, Lambert G, Godin G, Landry S, Gagnon H, Demers E, Morarescu E, Rochefort J, Claessens C. "Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons" CMAJ 2007 Jul 31; 177(3)252-6.

9. Andrew A Adjei, Armah HB, Gbagbo F, Boamah I, Adu-Gyamfi C, Asare I "Correlates of HIV, HBV HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: a national multicenter study" BMJ Infectious Diseases 2008; Mar 7;8:33.

10. 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 Jul;76(3):311-7.

11. Niccolai LM. Toussova OV, Verevochkin SV, Barbour R, Heimer R, Kozlov AP. "High HIV prevalence, suboptimal HIV testing, and low Knowledge of HIV-positive serostatus among injection drug users in St Petersburg, Russia" AIDS Behav. 2008 Oct 9.

12. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. "Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan" Int J Infect Dis. 2010 Feb 26.

13. Springer SA, Altice FL. "Managing HIV/AIDS in correctional settings". Curr HIV/AIDS Rep. 2005 Nov; 2(4):165-70.

14. Ministero della Giustizia Italiano – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria.

15. Whool D, Smith P., Green K., Strauss D. et al. "Opt-Out HIV Testing on Prison Entry Increases the Proportion of Individuals Screened for HIV and the Number Testing Seropositive". (CROI 2010 Abstract n. 1006).

16. An evaluation of a routine opt-out rapid HIV testing program in a Rhode Island jail. Beckwith CG, Bazerman L, Cornwall AH, Patry E, Poshkus M, Fu J, Nunn A. AIDS Educ Prev. 2011 Jun;23(3 Suppl):96-109

17. REPORT Seduta della Conferenza Unificata del 15 marzo 2012:Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Infezione da HIV e detenzione" .

18. Edwards S., Tenant-Flowers M, Buggy J, Horne P, Hulme N, Easterbrook P, Taylor C. “Issues in the management of prisoners infected with HIV1: the King’s College Hospital HIV prison service retrospective cohort study” Br Med J 2001; 322; 398-9.
19. Javanbakht M, Murphy R, Harawa NT, Smith LV, Hayes M, Chien M, Kerndt PR. Sexually transmitted infections and HIV prevalence among incarcerated men who have sex with men, 2000-2005. Sex Transm Dis. 2009 Feb;36(2 Suppl):S17-21.

20. Jafa K, McElroy P, Fitzpatrick L, Borkowf CB, et al HIV transmission in a state prison system, 1988-2005. PLoS One. 2009;4(5):e5416. Epub 2009 May 1.

21. HIV risk after release from prison: a qualitative study of former inmates. Adams J, Nowels C, Corsi K, Long J, Steiner JF, Binswanger IA. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Aug 15;57(5):429-34.

22. Jurgens R., Ball A., Verster A., Interventions to reduce HIVB transmission related to injecting drug in prison“ Lancet Infec. Dis 2009; 9; 57-66.

23. Barros H, Ramos E, Lucas R. A survey of HIV and HCV among female prison inmates in Portugal Cent Eur J Public Health. 2008 Sep;16(3):116-20.

24. El Ghrari K , Terrab Z, Benchikhi H, Lakhdar H, Jroundi I, Bennani M. Prevalence of syphilis and HIV infection in female prison population in. East Mediterr Health J. 2007 Jul-Aug;13(4):774-9. French.

25. Abiona TC Adefuye AS, Balogun JA, Sloan PE Gender differences in HIV risk behaviors of inmates., Womens Health (Larchmt). 2009 Jan-Feb;18(1):65-71).

26. Casado C, Urtasun I, Saragosti S, Chaix ML, de Rossi A, Cattelan AM, Dietrich U, López-Galíndez C “Different distribution of HIV type 1 genetic variants in European patients with distinct riskpractices” AIDS Res Hum Retroviruses 2000; 16: 299-304.

27. 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 Jun 21(6) 708-14.

28. Ines SM Moralejo L, Marcos M, Fuertes A, Luna G “Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIVinfected inmates” Curr HIV res. 2008 Mar; 6(2) 164-70.

29. 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.

30. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, et al “Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment” Clin Infect Dis 2002; 34(4); 511-8.

GRAVIDANZA

Riferirsi al documento collegato “HIV e gravidanza”

TRAPIANTI

1. E. A. Blumberg, P. Stock and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Solid Organ Transplantation in the HIV-Infected Patient. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S131–S135.

2. de Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O et al. Survival of liver transplant patients coinfected with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. Am J Transplant 2006;6(12):2983-2993.

3. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebagh M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. Hepatology 2008;47(2):407-417.

4. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. Transplantation 2008;85(3):359-368.

5. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Med. 2010;363:2004-14. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1082.

6. Cooper C, Kanters S, Klein M, Chaudhury P, Marotta P, Wong P et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. AIDS 2011;25(6):777-786.

7. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, Ragni MV, Barin B, Simon D, Olthoff KM, Johnson L, Stosor V, Jayaweera D, Fung J, Sherman KE, Subramanian A, Millis JM, Slakey D, Berg CL, Carlson L, Ferrell L, Stablein DM, Odim J, Fox L, Stock PG; for the Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. Liver Transpl. 2012 Jun;18(6):716-726.

8. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, Abradelo M, Miralles P, Torre-Cisneros J, Pedreira JD, Cordero E, de la Rosa G, Moyano B, Moreno A, Perez I, Rimola A; the Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators†. Outcome of HCV/HIV-Coinfected Liver Transplant Recipients: A Prospective and Multicenter Cohort Study. Am J Transplant. 2012 Apr 4. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04028.x. [Epub ahead of print].

9. Gastaca M, Aguero F, Rimola A, Montejo M, Miralles P, Lozano R, Castells L, Abradelo M, Mata MD, San Juan Rodríguez F, Cordero E, Campo SD, Manzardo C, de Urbina JO, Pérez I, Rosa GD, Miro JM; the FIPSE OLT-HIV investigators. Liver Retransplantation in HIV-Infected Patients: A Prospective Cohort Study. Am J Transplant. 2012 Jun 15. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04142.x. [Epub ahead of print]

10. Tan-Tam CC, Frassetto LA, Stock PG. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. AIDS Rev. 2009 Oct-Dec;11(4):190-204.

11. Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. Am J Transplant 2007; 7: 2816–2820.

12. Interactions between Antiinfective Agents and Immunosuppressants L. D. Thomas, G. G. Miller and the AST Infectious Diseases Community of Practice. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S263–S266.

PROFILASSI POST ESPOSIZIONE

1. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. Nature 2010; 464:217-23.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Evaluating HIV treatment as prevention in the European context. Stockholm: ECDC; 2012. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-treatment-as-prevention.pdf
3. 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. NEJM 1997;337:1485-90.
4. Lunding S, Katzenstein TL, Kronborg G, et al. The Danish PEP registry: experience with the use of postexposure prophylaxis (PEP) following sexual exposure to HIV from 1998 to 2006. Sex Transm Dis 2010;37:49-52.
5. Tissot F, Erard V, Dang T, Cavassini M. Nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis: a 10-year retrospective analysis. HIV Med 2010;11:584-92.
6. Health Protection Agency. Occupational transmission of HIV – summary of published reports. March 2005 Edition. London: Health Protection Agency, March 2005. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947320156
7. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. Clin Infect Dis 2005;41:1507-13.
8. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. AIDS 2007;21:262-3.
9. Prada N, Davis B, Jean-Pierre P, et al. Drug susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. JAIDS 2008;49:117-22
10. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. Health Technol Assess 2009;13:iii, ix-x, 1-60.
11. Camacho-Ortiz A. Failure of HIV Postexposure prophylaxis after a work-related needlestick injury. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:646-7.
12. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24;(1):CD003510.
13. Nielsen-Saines K, Watts H, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med 2012;366:2368-79.
14. Baggaley RF, White RG, Boily MC. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. Int J Epidemiol 2008;37:1255-65.
15. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. Lancet Infect Dis 2009;9:118-29.
16. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. Int J Epidemiol 2010;39:1048-63.
17. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2008;8:553-63.
18. Cohen MS, Gay CL. Treatment to Prevent Transmission of HIV-1. Clin Infect Dis 2010; 50(S3):S85– S95.
19. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. Euro Surveill 1999;4:33-6.
20. 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.
21. Jina F, Jansson J, Law M, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. AIDS 2010;24:907–913
22. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV

in men. Cochrane Database Syst Rev 2009, Issue 2. Art. No.: CD003362. DOI: 10.1002/14651858.CD003362.pub2.

23. Wiysonge CS, Kongnyuy EJ, Shey M, Muula AS, Navti OB, Akl EA, Lo YR. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 6. Art. No.: CD007496. DOI:10.1002/14651858.CD007496.pub2.

24. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes seropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitment antiretroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull Med Suisses 2008; 89: 165–69.

25. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. NEJM 2011;365:493-505.

26. Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 8. Art. No.: CD009153. DOI:10.1002/14651858.CD009153.pub2.

27. 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.

28. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. J Infect Dis 2001;183:539-45.

29. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. J Infect Dis 2012;205:1230-8.

30. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet 2008;372:314–20.

31. Garnett GP, Gazzard B. Risk of HIV transmission in discordant couples Lancet 2008;372:270-1.

32. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesha KK, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. AIDS 2010;24:2489–97.

33. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. AIDS 2007;21:1899-907.

34. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey. AIDS 2012;26:971-5.

35. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. AIDS 2012 Mar 23. [Epub ahead of print]

36. Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: Review and implications of empirical findings. Sexually Transmitted Diseases 2008;35:55–60.

37. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. Ann Intern Med 2007;146:591–601.

38. Puro V, De Carli G, Schifano E, Piselli P, Ippolito G on behalf of IRAPEP. Antiretroviral prophylaxis following Sexual Exposure to HIV in Italy. The Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis (IRAPEP). Presented at Best Poster Discussion, 12th European AIDS Conference/EACS, Cologne, Germany, 11-14 November 2009. HIV Med 2009;10 (Suppl.2): 38-39 (abstract BPD1/5)

39. Puro V, De Carli G, Pittalis S, Piselli P, Schifano E, Agresta A, Cimaglia C and Ippolito G on behalf of Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Changing patterns in HIV Post-Exposure Prophylaxis in Italy (1996-2011). Presented at the ICAR 2012. Abstract P 44

40. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24;(1):CD002835.

41. Puro V, Soldani F, De Carli G, Lazarevic Z, Mattioli F, Ippolito G on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral HIV post-exposure prophylaxis. AIDS 2003;17:1988–90.

42. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. JAIDS 2008;47:494-9.

43. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;59:354–9.

44. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. Antivir Ther 2012;17:337-46.

45. Sonder GJ, Prins JM, Regez RM, at al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. Sex Transm Dis 2010;37:681-6.

46. Tosini W, Muller P, Prazuck T, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. AIDS 2010;24:2375-80.

47. Mechai F, Quertainmont Y, Sahali S, Delfraissy JF, Ghosn J. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. J Med Virol 2008;80:9-10.

48. Siegel MO, Kan VL, Benator DA. Raltegravir for postexposure prophylaxis following occupational exposure to HIV. AIDS 2008;22:2552-3

49. Burty C, Pavel S, Ghomari K, et al. Tolerability of fosamprenavir/ritonavir associated with zidovudine-lamivudine used as postexposure prophylaxis for HIV infection. J AIDS 2008;49:334-6.

50. Burty C, Prazuck T, Truchetet F, et al. Tolerability of two different combinations of antiretroviral drugs including tenofovir used in occupational and nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV. AIDS Patient Care STDS 2010; 24:1-3.

51. Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Georgiou O, et al. Expanded postexposure prophylaxis for simultaneous multiple source HIV exposure in a health-care worker. Int J STD AIDS 2010;21:147-8.

52. De Carli G, Pittalis S, Schifano E, Puro V. Expanded Postexposure Prophylaxis: The IRAPEP experience. Infection 2011; 39 (suppl. 1) S49 (abstract PP12)

53. Italian Registry of Antiretroviral Post-exposure Prophylaxis. Effects of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. AIDS 2000;14:2407–8.

54. Puech R, Gagnieu MC, Planus C, et al. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir.Br J Clin Pharmacol 2011;71:621-3.

55. Carten M, Kiser J, Kwara A, MaWhinney S, Cu-Uvin S.. Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel, and Efavirenz. CROI 2010 Paper 934.

56. Sevinsky H, Eley T, Persson A, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. Antivir Ther 2011;16:149-56.

57. 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.

58. Zhang J, Chung E, Yones C et al.The effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy women. Antivir Ther 2011;16:157-64.

59. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:724-30.

60. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. AIDS 2007; 21:1165–74.

61. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 2004;164:46-54.

62. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos JC, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. AIDS 2006;20:1753-61.

63. Hornberger J, Holodniy M, Robertus K, Winnike M, Gibson E, Verhulst E. A systematic review of cost-utility analyses in HIV/AIDS: implications for public policy. Med Decis Making 2007;27:789-821.

64. Barham L, Lewis D, Latimer N. One to one interventions to reduce sexually transmitted infections and under the age of 18 conceptions: a systematic review of the economic evaluations. Sex Transm Infect 2007;83:441–7.

65. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, et al. Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. AIDS 2008;22:1829–39.

66. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. HIV Med 2009;10:199-208.

67. Pierce AB, Yohannes K, Guy R, et al. HIV seroconversions among male non-occupational postexposure prophylaxis service users: a data linkage study. Sexual Health 2011; 8: 179–183.

68. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH; Praca Onze Study Team. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. JAIDS 2004;35:519-25.

69. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. AIDS 2004;18:787-92.

70. Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T. Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. AIDS Behav 2010; 14:1182-9.

71. Poynten IM, Smith DE, Cooper DA, Kaldor JM, Grulich AE. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. HIV Med 2007;8:374-81.

72. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz RJ, et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. AIDS Care 2007 Oct 24;1-6.

73. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. Clin Infect Dis 2011;53:76-83.

74. 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.

75. Llewellyn C, Abraham C, Miners A, et al. Multicentre RCT and economic evaluation of a psychological intervention together with a leaflet to reduce risk behaviour amongst men who have sex with men (MSM) prescribed post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (PEPSE): A protocol. BMC Infect Dis 2012;12:70.

76. Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, Wright EJ, Price BG, Pierce AB. Non-occupational post-exposure prophylaxis in Victoria,Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up. Int J STD & AIDS 2011; 22:714–18.

77. Pierce A, Armishaw J, Price B, et al. Nonoccupational post-exposure prophylaxis source tracing: is it really feasible in Australia? HIV Med.2012 Jan 25. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00986.x. [Epub ahead of print].

78. Zablotska IB, Prestage G, Holt M, et al. Australian gay men who have taken nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV are in need of effective HIV prevention methods. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;58:424-8.

79. Heuker J, Sonder GJB, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000–2009: indications for ongoing sexual risk behavior. AIDS 2012; 26:505–512.

80. Puro V, De Carli G, Piselli P, Sciarrone MR, Schifano E, Pittalis S, Ippolito G. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. AIDS 2012, 26:000–000 [in press].

81. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, et al. Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers. J Hosp Infect 2004;57:179-82.

82. Gibellini D, Borderi M, Bon I, et al. HIV-1 infection of a nurse from a newborn with an unknown HIV infection: a case report. J Clin Virol 2009;46:374-7.

83. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. J Acquir Immune Defic Syndr 1992;5:1116-8.

VACCINAZIONI

Adulto

1. 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.
2. 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.
3. 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 Mar;28(3):541-7.
4. Røsok B, Voltersvik P, Bjerknes R, et al. Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV+ individuals. Clin Exp Immunol. 1996 May;104(2):203-7.
5. 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.
6. AM Geretti on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Medicine (2008), 9, 795–848.
7. Klugman KP, Madhi SA, Feldman C. HIV and pneumococcal disease. Curr Opin Infect Dis. 2007 Feb;20(1):11-5.
8. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. Clin Infect Dis 2001; 32: 794–800.
9. Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. AIDS. 2006 Feb 14;20(3):437-44.
10. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Wasas A, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of Streptococcus pneumoniae in South African children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1141–1147.
11. Falcó V, Jordano Q, Cruz MJ, et al. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. Vaccine. 2006 Mar 24;24(14):2567-74.
12. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C et al. Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1992; 165: 553–556.
13. Teshale EH, Hanson D, Flannery B, Phares C, Wolfe M, Schuchat A, Sullivan P. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998--2003. Vaccine. 2008;26:5830-4.
14. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, Weintrob A, Agan BK, Medina S, Rahkola J, Hale BR, Janoff EN; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. J Infect Dis. 2010; 202:1114-25.
15. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. AIDS. 2004 May 21;18(8):1210-3.
16. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. Vaccine 2004; 22: 2006–2012.
17. Lopez-Palomo C, Martin-Zamorano M, Benitez E et al. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. J Med Virol 2004; 72: 517–524.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. April 10, 2009.
19. Colin JF, Cazals–Hatem D, Loriot MA et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatol 1999; 29: 1306–1310.
20. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet. 2002;360:1921-6.
21. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. AIDS 1994; 8: 558–559.
22. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV-infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH Cohort. J Adolesc Health 2001; 29 (Suppl. 3): 123–129.
23. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Clin Infect Dis. 2005;41:1045-8.

24. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2004; 38: 1478–1484.
25. Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. Vaccine. 2009; 27:4731-8.
26. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. Int J STD AIDS. 2009; 20:595-600.
27. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005; 23: 2902–2908.
28. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. Vaccine. 2009; 27:17-22.
29. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. J Infect Dis 2003; 188: 571–577.
30. Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. Vaccine. 2006; 24:5509-15.
31. Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frottier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2001 Jan 15;32(2):297-9.
32. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. Clin Infect Dis 2004; 39: 1207–1213.
33. Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Nov 1;49(3):272-5.
34. Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. J Viral Hepat. 2006 Feb;13(2):81-6.
35. Safrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest. 1990 Jul;98(1):33-7.
36. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med. 2001 Feb 12;161(3):441-6.
37. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. Vaccine. 2000 Jul 1;18(26):3040-9.
38. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT et al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 1998; 12: F217–223.
39. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999; 131: 430–433.
40. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. Vaccine. 2002 Dec 20;20 Suppl 5:B29-3.
41. Lagler H, Grabmeier-Pfistershammer K, Touzeau-Römer V, et al. Immunogenicity and Tolerability after Two Doses of Non-Adjuvanted, Whole-Virion Pandemic Influenza A (H1N1) Vaccine in HIV-Infected Individuals. PLoS One. 2012;7(5):e36773.
42. Agrati C, Gioia C, Castilletti C, et al. Cellular and Humoral Immune Responses to Pandemic Influenza Vaccine in Healthy and in Highly Active Antiretroviral Therapy-Treated HIV Patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 May 8.
43. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. Jama 2001 Apr 4;285(13):1736–45.
44. Hessol NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. Am J Epidemiol 2007 May 15;165(10):1143–53.
45. Piketty C, Selinger-Lenemanb H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Krause MM on behalf of the FHDH-ANRS CO 4. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. AIDS 2008; 22: 1203-11.
46. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 17:314-9
47. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. J Manag Care Pharm. 2010 Apr; 16(3):217-30.
48. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Clin Vaccine Immunol. 2012 Feb;19(2):261-7.

49. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. J Infect Dis. 2010 October 15; 202(8): 1246–1253.
50. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, 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.
51. Giuliano A, Palefsky J. Efficacy of Quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in Males. N Engl J Med , Feb 2011; 364:401-411.
52. FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2010; 59(20):630-632.
53. Palefsky J, abstract presentato al 26th International Papillomavirus Conference.Montreal, Canada, July 3-8, 2010. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men.
54. http://www.cdc.gov/media/releases/2011/t1025_hpv_12yroldvaccine.html CDC: ACIP meeting 25 October 2011.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines -Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jan 28;60(3):72-6.
56. Tattevin P, Depatureaux AG, Chapplain JM, Dupont M, Souala F, Arvieux C, Poveda JD, Michelet C. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. AIDS. 2004 Mar 26;18(5):825-7.
57. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, Cavassini M, Mossdorf E, Schmid P, Bae HG, Litzba N, Staub T, Hatz C, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):659-66.
58. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. The Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. Vaccine 2005; 23:3256–3263.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). Morbid Mortal Wkly Rep 2002; 51: 1–11.
60. Boudes P, Sobel A, Deforges L, Leblic E. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination and HIV infection. JAMA 1989; 262: 2386.
61. Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Impaired antibody response after immunization of HIV-infected individuals with the polysaccharide vaccine against Salmonella typhi (Typhim-Vi). Vaccine 1999; 17:2941–2945.
62. British HIV Association. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Medicine (2008), 9, 795-848.
63. Perronne C, Lazanas M, Leport C *et al.* Varicella in patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1990; 126: 1033-1036.
64. National Center for Immunization and Respiratory Disease, General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). MMWR Recomm. Resp. 2011. Jan 28; 60(2): 1-64.
65. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). Prevention on varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *Morbid Mortal Wkly Rep* 2007; 56(RR04); 1-40.

Bambino

1. Gibb DM, Duong T, Tookey 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.
2. 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.
3. De Martino M, Tovo PA, Balducci M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA 2000; 284: 190–197.
4. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al, Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. HIV Medicine 2012, 13:333-336 e1-e14.
5. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis 2010; 10: 630–642.
6. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. Vaccine 1999;18:825-31. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:105-13.

7. Kaplan JE, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIVinfected children. 2008.
8. 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.
9. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S et al. Immune responses tomeasles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly activ antiretroviral therapy and revaccination. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 295–299.
10. 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.
11. Siriaksorn 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.
12. Lao-araya M, Puthanakit T, Aurpibul 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.
13. 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.
14. 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 respounse. J Med Assoc Thai 2006; 89: 2028–2034.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS Measles immunization in HIV-infected children. Pediatrics 1999;103:1057-60.
16. 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.
17. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:105-13. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis 2004;4:510-8.
18. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Report of meeting held 17–18 June 2009. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 325–332.
19. Welch S, Sharland M, Lyall E et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Med 2009; 10: 591–613.
20. 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.
21. 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.
22. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis 2004;4:510-8.
23. Brydak LB, Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups. Drugs 2000;60:35-53.
24. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. Vaccine 2002;20:B29-32.
25. Montoya CJ, Toro MF, Aguirre C et al. Abnormal humoral immune response to influenza vaccination in pediatric type-1 human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007; 102: 501–508.
26. 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.
27. DeStefano, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. Bull World Health Organ 2008;86:373-80.
28. Nachman S, Kim S, King J, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatrics 2003;112:66-73.
29. 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.

30. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Pediatrics 2010; 126: 186–190.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56: 794–795.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1042–1043.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 55:1265–1266.
34. 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.
35. AM Geretti on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Medicine (2008), 9, 795–848.
36. Levin MJ. Varicella vaccination of Immunocompromised Children. J Infect Dis 2008;197:S200-6.
37. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. Herpes 2001;8:32-6.
38. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children accessed at http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.
39. 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 vericella immunization schedule. Pediatrics 2007;120:221-231.
40. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. J Pediatr 2001; 139: 305–310.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1984; 33: 84–90.
42. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–1927.
43. 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.
44. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1–48.
45. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1–24.
46. 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.
47. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010 Oct 4;28(42):6858-67.
48. EN Menson, MJ Mellado, A Bamford, G Castelli, D Duiculescu, M Marczyn´ ska, 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.
49. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 193–196.
50. 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.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO INFEZIONI OPPORTUNISTICHE - DOC. COMPL. COLLEGATO

1. Brooks JT, Kaplan JE, Masur H. What's new in the 2009 US Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? HIV Med 2009;17:109-114.

2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58:1-207.

3. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34.

4. A. Antinori, A. Ammassari, C. Torti, et al. Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy. Infection 2009; 37: 270–282.

5. 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.

6. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. Antivir Ther 2007; 12: 841–851.

7. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combinetion antiretroviral therapy. Lancet 1998; 351:256-61.

8. Tantisiriwat 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.

9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler AG, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs durino tuberculosis therapy. N Engl J Med 2010;362:697-706.

10. 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; 10:251-61.

11. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. AIDS 2008; 22: 601–610.

12. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006; 42: 1639–1646.

13. French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS 2004; 18: 1615–1627.

14. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2009;6:162-71.

15. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.

16. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immuno–deficiency virus–infected patients. Clin Infect Dis 2003; 36:645–1.

17. Miro JM, Lopez JC, Podzamczer D, et al. GESIDA 04/98 Study Group: Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 2006; 43: 79–89.

18. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et. al. European HIV Cohorts: Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002; 137: 239–250.

19. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. Arch Intern Med 2000;160:2633–8.

20. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS: a double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. Ann Intern Med 1996;124:792–802.

21. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990;323:1451–7.

22. Randall Curtis J, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related Pneumocystis carinii pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:393–8.

23. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive care of patients with HIV infection. N Engl J Med 2006; 355:173–81.

24. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. Ann Intern Med 1986; 105:37–44.

25. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. AIDS 1992;6:301–5.

26. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome: efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988;84:94–100

27. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992;116:33–43.

28. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22:268–75.

29. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1346–9.

30. Ammassari A, Murri R, Cingolani A, De Luca A, Antinori A. AIDS-associated cerebral toxoplasmosis: an update on diagnosis and treatment. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 219:209-22.

31. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25:124–9.

32. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:213–7.

33. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, et al. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. AIDS 1997;11:1658–9.

34. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002;346:1963–9.

35. Molina JM,Chastang C, Coguel J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to Encephalitozoon intestinalis in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis 1998;177:1373-7.

36. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:331–51.

37. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:1234–43.

38. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999;29:125–33.

39. 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;41:1483–97.

40. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjuvant therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2215-17.

41. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. N Engl J Med 2000; 342:1085–92.

42. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000;133:493–503.

43. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex. J Infect Dis 2003;187:1046–52.

44. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1992; 326:83–89.

45. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1997; 337:15–21.

46. Perfect JR, Dismukes WE, Francoise Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50:291–322.

47. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;19:741–5.

48. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999;28:291–6.

49. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis*.2010;50:1532–1538.

50. Larsen RA. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999;28:297–8.

1. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:239–50.

2. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. Clin Infect Dis 2003;36:1329–31.

3. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. Clin Infect Dis 2004;38:565–71.

4. Johnson P, Wheat LJ, Cloud G et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis inpatients with AIDS. Ann Intrn Med 2002; 137:105-9.

5. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A et al: Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseasess Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30:658-61.

6. Studies of Ocular Complications of AIDS Research, Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Ophthalmology 1994;101:1250–61.

7. Holland GN. AIDS and ophtalmology: the first quarter century. Am J Ophtalmology 2008; 145: 397-408.

8. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S et al A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis N Engl J Med 2002; 346: 1119-26.

9. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA et al. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency sindrome. Arch Ophtalmol 2003;121:446-76.

10. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998;177:1182–7.

11. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:23–31.

12. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:21–8.

13. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002;13:12–21.

14. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. Semin Pediatr Infect Dis 2002;13:12–21.

15. CDC. Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2006;55(No. RR-11).

16. Stoner B: Current controversies in the management of adult syphilis. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 3):S130-46.

17. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-eff ectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol 2008;65: 65–70.

18. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). J Neurovirol 2003;9(Suppl 1):47-53.

19. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. J Clin Microbiol 2005;43:4175–7.

20. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. Neurology 2006; 67: 1692–94.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO/NOTA HIV E GRAVIDANZA – DOC. COMPL. COLLEGATO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists.ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. Obstet Gynecol, 2005. 106(3):665-6

2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011;365(6):493-505

3. 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, Sep 14, 2011. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=9

4. Koenig LJ, Espinoza L, Hodge K, Ruffo N. Young, seropositive, and pregnant: epidemiologic and psychosocial perspectives on pregnant adolescents with human immunodeficiency virus infection. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3 Suppl):S123-31

5. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Degli Antoni A, Ferrazzi E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. Epidemiol Infect. 2006;134:1120-7

6. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, Song JL, Jin Z, Zhao JQ, Clapp S, Chen IS, Ho DD, Ammann AJ. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Nat Med. 1997 May;3(5):549-52

7. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. J Infect Dis, 2001. 183(4):539-45

8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodefi ciency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, 1996. 335(22):1621-9

9. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD008440)

10. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, De lfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA. 2001 Apr 25;285(16):2083-93

11. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 15;29(5):484-94

12. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekacewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL; International PACTG 316 Team. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. JAMA. 2002 Jul 10;288(2):189-98

13. Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, Mathias AA, Holland DT, Paul ME, Connor J, Huang S, Nguyen BY, Watts DH, Mofenson LM, Smith E, Deutsch P, Kaiser KA, Tuomala RE. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Feb;51(2):783-6

14. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. AIDS. 2006 Oct 3;20(15):1931-9

15. Villani P, Floridia M, Pirillo MF, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. Br J Clin Pharmacol, 2006. 62(3):309-15

16. van der Lugt J, Colbers A, Burger D. Clinical pharmacology of HIV protease inhibitors in pregnancy. Curr Opin HIV AIDS. 2008;3:620-6

17. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al; for the IMPAACT 1026s study team. Atazanavir Pharmacokinetics With and Without Tenofovir during Pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011, 56: 412-419

18. Colbers A, Molto J, Ivanovic J et al. A comparison of the pharmacokinetics of darunavir, atazanavir and ritonavir during pregnancy and postpartum. CROI 2012, Seattle, March 5-8, 2012, poster 1013

19. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6): 385-93

20. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med. 1999 Aug 5;341(6):394-402

21. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. AIDS. 1999 Jul 30;13(11):1377-85

22. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS. 2008;22:973-81.

23. 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

24. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. HIV Med. 2004 May;5(3):180-4

25. Ribaudo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP; Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Clin Infect Dis. 2006 Feb 1;42(3):401-7

26. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, et al., Italian Register for HIV Infection in Children. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis. 2009 May 1;48:1310-7

27. Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. HIV Clin Trials. 2010;11:303-11

28. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. Ann Intern Med, 1997. 127(10):948

29. Chmait R, Franklin P, Spector SA, et al. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. J Perinatol, 2002. 22(5):370-3

30. Dinsmoor MJ, Forrest ST. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol, 2002. 10(4):187-91

31. Tang JH, Sheffi eld JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. Obstet Gynecol, 2006. 107(5):1115-9

32. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. AIDS, 1998. 12(18): F241-7

33. Thorne C, Patel D and Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. AIDS, 2004. 18(17):2337-9

34. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med, 2002. 346(24):1863-70

35. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. AIDS, 2006. 20(18):2345-53

36. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al. Is Antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? J Infect Dis, 2006. 193(9):1195-201

37. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a metaanalysis. AIDS, 2007. 21(5):607-15

38. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, Fiore S, Alberico S, Tamburrini E, Tibaldi C, Guaraldi G, Anzidei G, Maccabruni A, Crisalli MP, Floridia M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. J Infect Dis. 2007 Mar 15;195(6):913-4

39. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. J Infect Dis 2011; 204: 506–514

40. 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

41. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? Clin Infect Dis. 2012;54:1348-60

42. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 Jan 1989 - 31 July 2011. Executive Summary. Available at: http://www.APRegistry.com

43. 42 British HIV Association (BHIVA): Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012.Version 7, 30 April 2012. Available at: http://www.bhiva.org/PregnantWomen2012.aspx.

44. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 6,October 2011. Available at: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp

45. European Collaborative Study. Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Inf Dis 2005; 40: 458-65

46. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. J Acquir Immune Defi c Syndr, 2001. 26(3):236-45

47. Marcollet A, Goffi net F, Firtion G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodefiiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186(4):784-9

48. Mbori-Ngacha D, Richardson BA, Overbaugh J, Panteleeff DD, Nduati R, Steele M, John-Stewart G. Short-term effect of zidovudine on plasma and genital human immunodeficiency virus type 1 and viral turnover in these compartments. J Virol. 2003 Jul;77(13):7702-5

49. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al .Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Proocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331:1173-80

50. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 1997 Jun;41(6):1231-6

51. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, Fox L, Kessler H, Fife KH, Richman DD. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis. 2000 Jul;182(1):321-5

52. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodefi ciency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. J Infect Dis, 2002. 186(2):181-8

53. World Health Organization. HIV and infant feeding technical consultation consensus statement, 2006. Available at: http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/NUTRITION/consensus_statement.htm

54. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. JAMA. 2011; 306: 70-8.

55. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. Available at www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm#.Tu-NUvkx9yw.email.

56. Nielsen-Saines K, watts H, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. New Engl J Med 2012; 366 (25):2368-79

57. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 32(4):380-7

58. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. AIDS, 2007. 21(8):929-38

59. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. AIDS 2012; 26:1151-1159

60. Peters V, Liu KL, Gill B, Thomas P, Dominguez K, Frederick T, Melville SK, Hsu HW, Ortiz I, Rakusan T; PSD Consortium. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. Pediatrics 2004 Sep;114(3):905-6

61. Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, Rouzioux C, Blanche S. Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. Eur J Pediatr. 2006 Oct;165(10):684-7

62. McDonald C, Lambert J, Nayagam D, Welz T, Poulton M, Aleksin D, Welch J. Why are children still being infected with HIV? Experiences in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in south London. Sex Transm Infect. 2007;83:59-63

63. European Collaborative Study in EuroCoord, Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C. Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe. Antivir Ther. 2011;16:895-903

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO PAZIENTE PEDIATRICO E ADOLESCENTE – DOC. COMPL. COLLEGATO

1. 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.

2. 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.

3. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. J Allergy Clin Immunol, 2003. 112(3):973-80.

4. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. Pediatr Infect Dis J, 1992. 11(12):1018-26.

5. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf. Accessed (march 2010).

6. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Med. 2009 Nov;10(10):591-613.

7. Paediatric HIV/antiretroviral therapy and care guideline review. WHO technical reference group meeting | 10 - 11 April 2008, Geneva, Switzerland.

8. 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.

9. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2233-44.

10. 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 Jun 19;21(10):1253-61.

11. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. AIDS, 2003. 17(6):867-77.

12. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. JAMA, 2005. 293(18):2221-31.

13. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. JAMA, 2006. 295(6):626-8.

14. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. AIDS, 2006. 20(2):207-15.

15. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. Clin Infect Dis, 2004. 38(11):1692-8.

16. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med, 2004. 350(24):2471-80.

17. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. AIDS, 2004. 18(2):237-45.

18. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. AIDS, 2004. 18(14):1915-24.

19. Perinatal HIV Guidelines Working Group. 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. April 29, 2009; pp 1-90. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf. Accessed (March2010).

20. 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 May 15;24(8):1213-7.

21. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the 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(3):398-404.

22. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. J Infect Dis, 1997. 175(5):1029-38.

23. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA, 1998. 279(10):756-61.

24. 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 Apr;11(4):273-83. Epub 2011 Jan 31.

25. 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.

26. 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.

27. LePrevost M, Green H, Flynn J et al. Adherence and acceptability of once-daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 533–537.

28. Hughes AR et Al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004 Mar;5(2):203-11.

29. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. Lancet 2008; 371: 1417–1426.

30. Benson C, Ribaudo 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].

31. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. Pediatrics, 2007. 120(2):416-23.

32. Gazzard BG for the British HIV Association Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. HIV Med 2008; 9: 563–608.

33. Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis, 2003. 23(2):173-81.

34. Teglas JP et al. Tolerance of efavirenz in children.AIDS. 2001 Jan 26;15(2):241-3.

35. Carr A. Antiretroviral therapy for previously untreated HIV-1-infected adults: 2NN, or just one? Lancet, 2004. 363(9417):1248-50.

36. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. AIDS, 2003. 17(11):1639-47.

37. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology, 2002. 35(1):182-9.

38. Baylor M, Ayime O, Truffa M, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected children. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA.Abstract 776.

39. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial--PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. AIDS Res Hum Retroviruses, 2000. 16(12):1113-21.

40. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infec Dis, 2004. 189(1):51-60.

41. Havens PL, Frank M, Cuene B, et al. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m2/dose in children and adolescents with HIV infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 8-11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 937.

42. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2003. 22(3):216-24.

43. Chadwick EG, Rodman J, Palumbo P, et al. A prospective evaluation of pharmacologic, virologic, and immunologic parameters of lopinavir/ritonavir for HIV-1-infected infants < 6 months of age. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 766.

44. 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. December 1, 2009; 1-161. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed (March 2010).

45. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet. 2001;358(9295):1760-1765.

46. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. JAMA. 2005;293(7):817-829.

47. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS. 2002;16(14):1967-1969.

48. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. JAMA. 2001;286(2):171-179.

49. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS, 1999. 13(18):F123-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517.

50. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. Clin Infect Dis, 2005. 41(12):1787-93.

51. Resino S, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA, et al. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. J Antimicrob Chemother, 2006. 57(3):579-82.

52. Ramos JT, De Jose MI, Duenas J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(10):867-73.

53. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. Lancet Infect Dis, 2006. 6(8):496-507.

54. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clin Infect Dis, 2005. 41(2):236-42.

55. Ross L, Parkin N, Chappey C, et al. Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. AIDS, 2004. 18(12):1691-6.

56. Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2004. 23(8):713-8.

57. van der Lugt J, Autar RS, Ubolyam S, et al. Pharmacokinetics and short-term efficacy of a double-boosted protease inhibitor regimen in treatment-naive HIV-1-infected adults. J Antimicrob Chemother, 2008. 61(5):1145-53.

58. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. AIDS, 2006. 20(8):1131-9.

59. King JR, Acosta EP, Chadwick E, et al. Evaluation of multiple drug therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. Pediatr Infect Dis J, 2003. 22(3):239-44.

60. Viganò A, Schneider L, et Al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. J Infect. 2005 Jun;50(5):404-11.

61. 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. 20(6):795-803. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549962.

62. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. J Infect Dis, 2005. 192(9):1537-44.

63. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. and ATHENA Cohort Study Group. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. AIDS, 2003. 17(8):1157-65.

64. Fletcher CV, Acosta EP, Henry K, et al. Concentration-controlled zidovudine therapy. Clin Pharm Therapeutics, 1998. 64(3):331-8.

65. Durant J, Glevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet, 1999. 353(9171):2195-9.

66. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS, 1999. 13(18):F123-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517.

67. Verhofstede C, Wanzeele FV, Van Der Gucht B, et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. AIDS, 1999. 13(18):2541-6.

68. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. J Infect Dis, 2006. 194(9):1309-18.

69. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. AIDS, 2002. 16(16):2175-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409739.

70. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, et al;. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. 157(3):249-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622674.

71. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, et al; PACTG Protocol 345 Team. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(9):793-800.

72. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. AIDS Patient Care STDs, 2004. 18(9):527-38.

73. Farley J, Hines S, Musk A, et al. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 33(2):211-8.

74. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. Am J Hosp Pharm, 1991. 48(9):1978-88.

75. Bova CA, Fennie KP, Knafl GJ, et al. Use of electronic monitoring devices to measure antiretroviral adherence: practical considerations. AIDS Behav, 2005. 9(1):103-10.

76. 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; epub ahead of print.

77. 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.

78. 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.

79. 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; Epub ahead of print.

LINEE GUIDA ITALIANE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI E SULLA GESTIONE DIAGNOSTICO-CLINICA DELLE PERSONE CON INFEZIONE HIV-1

Dichiarazione sul Conflitto di Interessi dei partecipanti alla stesura

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	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Antinori Andrea	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, ViiV HealthCare	Board; Onorari per ECM; 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
Baldelli Franco	Abbott, Bristol-Myers Squibb	Onorari per ECM
Bini Teresa	Nessuna	Nessuna
Bonfanti Paolo	Abbott, Gilead Sciences, 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
Bruno Raffaele	Abbott, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche	Finanziamenti di ricerca
Bucciardini Raffaella	Nessuna	Nessuna
Calcagno Andrea	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Carosi Giampiero	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, 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	PI: Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis. Da precedente primario: Abbott, Pfizer	Finanziamenti di ricerca
Cattelan Anna Maria	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb; Janssen-Cilag, Roche, ViiV	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cauda Roberto	Abbott; Bristol-Myers Squibb; Merck Sharp & Dohme; GlaxoSmithKline; Gilead Sciences; Novartis; Pfizer; Janssen-Cilag, ViiV	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cerioli Alessandra	Nessuna	Nessuna
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, Astellas, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Elan, Gilead Sciences, Mundipharma, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
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'Ettorre Gabriella	Nessuna	Nessuna
De Carli Gabriella	Nessuna	Nessuna
De Luca Andrea	Abbott, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Siemens Diagnostics, Tibotec, 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-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Di Pietro Massimo	Abbott	Onorari per ECM
El Hamad Issa	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Ensoli Barbara	Nessuna	Nessuna
Errico Margherita	Nessuna	Nessuna
Filice Gaetano	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Tibotec, ViiV Healthcare	Onorari per ECM

Finarelli Alba Carola	Nessuna	Nessuna
Floridia Marco	Nessuna	Nessuna
Gabrielli Eugenia	Nessuna	Nessuna
Gaeta Giovanni Battista	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck -Schering, Roche, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
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
Gianotti Nicola	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, 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	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Schering-Plough, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
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, Naovartis, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Maggiolo Franco	Abbott, Bayer, Boehring Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, Pfizer	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Malena Marina	Nessuna	Nessuna
Marchetti Giulia	Nessuna	Nessuna
Marcotullio Simone	Abbott, Gilead Sciences, ViiV Healthcare.	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti, sempre all'istituzione Nadir Onlus e/o Fondazione Nadir Onlus.
Maserati Renato	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Mastroianni Claudio	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer	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
Moroni Mauro	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, ViiV Healthcare	Nessuna
Morrone Aldo	Nessuna	Nessuna
Murri Rita	Abbott, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb,	Onorari per ECM
Mussini Cristina	Abbott, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Nasta Paola	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Roche, Viiv Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca.
Nicastri Emanuele	Bristol-Myers Squibb, Tibotec-Janssen, Pfizer	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca.
Nozza Silvia	Nessuna	Nessuna
Oldrini Massimo	Nessuna	Nessuna
Oleari Fabrizio	Nessuna	Nessuna
Orlando Giovanna	Abbott, Astellas Pharma, AstraZeneca, Boerhinger, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer Italia, Sanofi, Viiv Healthcare	Board; Onorari per ECM
Palù Giorgio	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi-Pasteur, A.D.A.	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca.
Pani Luca	2008: Janssen-Cilag; Eli Lilly. 2008-2009: Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Pfizer, Sanofi-Aventis. 2008-ottobre 2010: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Janssen-	Board; Onorari per ECM. Altro

	Cilag, Organon Schering Plough USA, Pfizer, Sanofi-Aventis. Pharmaness: dimissioni CDA 05.08.2010; Proteios: messa in liquidazione 28.20.2010, cessazione 03.12.2010. Neureka srl: cessione quote 26.10.2011. Kemotech srl: cessione quote 23.11.2011.	
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
Pompa Maria Grazia	Nessuna	Nessuna
Prestileo Tullio	Abbott, Bristol-Myers Squibb, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Puoti Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Schering Plough	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Puro Vincenzo	Nessuna	Nessuna
Rancilio Laura	Nessuna	Nessuna
Ravizza Marina	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
Ruocco Giuseppe	Nessuna	Nessuna
Rusconi Stefano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Sagnelli Evangelista	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM
Santoro Maria	Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Tibotec	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Savasi Valeria	Nessuna	Nessuna
Sighinolfi Laura	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Signorini Liana	Nessuna	Nessuna
Spina Michele	Celgene, Mundipharma, Pfizer, Roche, Teva.	Onorari per ECM
Stagnitta Maria	Nessuna	Nessuna
Starace Fabrizio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Lilly Italia, Pfizer, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Starnini Giulio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Onorari per ECM
Sterrantino Gaetana	Nessuna	Nessuna
Tamburrini Enrica	Nessuna	Nessuna
Tambussi Giuseppe	Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Pfizer, Schering-Plough, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Tavio Marcello	Abbott, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Torti Carlo	Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Tozzi Valerio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Roche	Onorari per ECM
Vaccher Emanuela	Nessuna	Nessuna
Vella Stefano	Abbott, Gilead, Janssen- Cilag, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
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, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Board; Onorari per ECM
Zuccotti Gian Vincenzo	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca