SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

In collaborazione con:

Ministero della Salute

Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario

Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Edizione 2017

INTRODUZIONE

Premesse

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

Obiettivi e definizione del target

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

Metodologia

Rispetto agli anni precedenti l'edizione 2017 nasce in un contesto legislativo differente. Infatti il 1° aprile è entrata in vigore la legge 8 marzo 2017 n. 24 dal titolo "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". Nel testo normativo, oltre a moltissimi spunti di riflessione per i professionisti che operano nel settore sanitario, emerge il diritto alla sicurezza delle cure (articolo 32 della Costituzione). Nell'articolo 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle Linee Guida", al comma 3 viene indicato che le Linee Guida e gli aggiornamenti delle stesse debbano essere integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).
Anche per soddisfare questa esigenza normativa, il Gruppo di lavoro ha deciso di adottare un sistema di valutazione condiviso e univoco basato sul Modello P.I.C.O (Popolazione target, Intervento, Confronto e *Outcome*), mutuato dal sistema GRADE.

Il modello PICO significa quindi definire un quesito clinico, in termini di specifico problema del paziente, e utilizzare un *frame* predefinito, in termini di popolazione, intervento, controllo ed esiti sulla cui base possano essere raccolte le evidenze scientifiche, clinicamente rilevanti, in letteratura. Tale metodologia di lavoro è utilizzata nella stesura numerose Linee Guida anche internazionali, incluse quelle prodotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

In questa prima edizione il metodo è stato il seguente:

1) Modalità di definizione dei quesiti

Gli argomenti sono stati evinti dall'analisi della letteratura scientifica e dal confronto con altri documenti di Linee Guida. I bisogni clinici e i quesiti sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita di criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

I gruppi di lavoro hanno dunque individuato i quesiti clinici e definito le PICO. Le PICO sono state in seguito valutate dai metodologi per la congruità.

2) Identificazione e valutazione delle evidenze scientifiche

I gruppi di lavoro hanno preso in considerazione le evidenze incluse nelle precedenti versioni delle linee guida che sono state, però, aggiornate attraverso:

a) Database: PuBMed-Medline, Cochrane Library;

b) Abstract a Conferenze Scientifiche internazionali e nazionali degli ultimi due anni: IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment, International AIDS Conference, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), European Conference on Clinical Aspect and treatment of HIV infection (EACS), Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemtotherapy (ICAAC), International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (ICAR).

Gli studi identificati 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*).

3) Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

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

Per l'edizione 2017 il metodo PICO è stato introdotto nella Sezione 1 dell'opera denominata *'I principali quesiti clinici nel paziente adulto*', ovvero sui seguenti capitoli: Diagnostica Virologica, Diagnostica Immunologica, Perché e Quando iniziare, Come iniziare, Ottimizzazione, Fallimento Terapeutico. In conseguenza, tutta la sezione 1 risulta 'aggiornata'. Solo per motivi di leggibilità, si è scelto di non evidenziare in giallo tutti i testi dei capitoli della Sezione 1, da considerarsi comunque 'completamente nuova', evidenziando in giallo solo i titoli dei capitoli relativi.

Per le restanti parti delle Linee Guida, temporaneamente si è mantenuto la modalità utilizzata negli anni precedenti e comunque basata sulla evidenza di osservazioni prodotte nell'ambito di studi clinici randomizzati e di studi osservazionali, pubblicati su riviste *peer-reviewed*, o comunicate a Congressi Internazionali negli ultimi anni. In queste sezioni, sono evidenziati in giallo gli aggiornamenti rispetto all'edizione precedente.

Metodologia del processo di consenso per tutti i gruppi di lavoro

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

Piano di aggiornamento dell'opera

L'opera sarà soggetta a aggiornamento periodico (indicativamente annuale), o da definirsi in via straordinaria per la presenza di novità rilevanti (nuove registrazioni o indicazioni, dati innovativi su efficacia e sicurezza di impatto rilevante sulla pratica clinica). Obiettivo delle prossime edizioni è l'implementazione della metodologia P.I.C.O. anche per i restanti capitoli.

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

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

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

E' opportuno ricordare l'importanza della segnalazione delle reazioni avversi dei farmaci seguendo le indicazioni riportate sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco al seguente link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Principali abbreviazioni utilizzate nell'opera

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

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Coordinatori

Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Di Perri Giovanni, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Lazzarin Adriano, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Comitato Esecutivo

Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Di Biagio Antonio, *Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Milano* - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda*, Milano*
Puoti Massimo, *Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*
Rizzardini Giuliano, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*

Coordinamento Editoriale

Di Biagio Antonio, *Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
Marcotullio Simone, *Nadir Onlus, Roma*

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Bini Teresa, A*zienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
Bonfanti Paolo*, ASST di Lecco, O. A. Manzoni, Lecco*
Bonora Stefano, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Borderi Marco, *Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Breveglieri Michele, *Arcigay, Verona*
Bruno Raffaele, *Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*
Calza Leonardo*, Università di Bologna, Bologna*
Capobianchi Maria Rosaria*, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Cagarelli Roberto, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
Calcagno Andrea, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Castagna Antonella, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Castelli Francesco, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Cattelan Anna Maria, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*
Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore*, *Roma*
Cinque Paola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Corbelli Giulio Maria*, Plus Onlus, Bologna*
d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
d'Ettorre Gabriella*, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*

De Carli Gabriella, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
De Luca Andrea, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Di Biagio Antonio, *Ospedale Policlinico 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, Milano*
Gaeta Giovanni Battista, *II Università di Napoli, Napoli*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Gargiulo Miriam, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Gervasoni Cristina, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
Giacomet Vania, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
Giannini Adriana, Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna
Gianotti Nicola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Giaquinto Carlo, *Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*
Girardi Enrico, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Gori Andrea, Ospedale San Gerardo, *Università di Milano-Bicocca, Monza*
Grossi Paolo, *Università degli Studi dell'Insubria, Varese*
Guaraldi Giovanni, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
Lichtner Miriam, *Sapienza Università di Roma Polo Pontino, Roma*
Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Lo Caputo Sergio, *Policlinico di Bari, Bari*
Madeddu Giordano, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Maggi Paolo, *Policlinico di Bari, Bari*
Maggiolo Franco, *ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
Marchetti Giulia, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Marcotullio Simone, *Nadir Onlus, Roma*
Maserati Renato, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, *Pavia*
Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Menichetti Francesco, *Università degli Studi di Pisa, Pisa*
Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
Nozza Silvia, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
Parruti Giustino, *Azienda Sanitaria Locale di Pescara, Pescara*
Pascucci Maria Grazia, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
Parrella Roberto, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Milano* - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, *Milano*
Pezzotti Patrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Prestileo Tullio, *ARNAS 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*
Rezza Gianni, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento di Malattie Infettive P.I., Roma*
Ripamonti Diego, *ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
Rizzardini Giuliano, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
Rusconi Stefano, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Santoro Maria, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Sarmati Loredana, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Saracino Annalisa, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Sticchi Laura, *Università degli Studi di Genova, Genova*
Tamburrini Enrica, *Università Cattolica del Sacro Cuore*, *Roma*
Tambussi Giuseppe, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Tavio Marcello, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona*
Torti Carlo, *Università Magna Graecia, Catanzaro*
Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
Viscoli Claudio, *Università di Genova (DISSAL) e Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS per l'Oncologia, Genova*
Visintini Raffaele, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Vullo Vincenzo, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Zaccarelli Mauro, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Zuccotti Gian Vincenzo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Past Members

Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Ensoli Barbara, *Istituto Superiore di Sanità - CNAIDS, Roma*
Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano*, *Milano*
Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, Bologna*

Floridia Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Guerra Ranieri, *Ministero della Salute, Roma*
Ippolito Giuseppe, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Ivanovic Jelena, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Malena Marina, *Centro per le Malattie Diffusive, Verona*
Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
Moroni Mauro, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Nicastri Emanuele, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Oleari Fabrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Ricciardi Walter, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*
Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Spina Michele, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
Starace Fabrizio, *Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena*
Sterrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi, Firenze*
Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Tozzi Valerio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Trotta Maria Paola, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*

PIANO DELL'OPERA

Introduzione e Metodologia

Sezione 1 - I principali quesiti clinici nel paziente adulto
7 Diagnostica Virologica
16 Diagnostica Immunologica
19 Perché e Quando iniziare
22 Come Iniziare
37 Ottimizzazione
54 Fallimento Terapeutico
60 P.I.C.O *questions*: elenco generale

Sezione 2 - Aspetti peculiari di gestione del paziente e della Terapia Antiretrovirale
66 Continuità di Cura
69 Modelli di Gestione Assistenziale
71 Valutazione e Preparazione del paziente
74 Interruzione Terapeutica Strutturata
74 Aderenza
78 Qualità della Vita
81 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 3 - Patologie associate all'infezione da HIV
85 Concetti di carattere generale
88 Malattia Cardiovascolare
91 Lipodistrofia
92 Malattia Epatica
94 Malattia dell'Osso
96 Malattia Renale
99 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
101 Salute Sessuale e Riproduttiva

103 Disturbi Neurocognitivi e/o Psichiatrici
106 Tumori
110 Infezione da Virus Epatitici
118 Tubercolosi
121 Infezioni Opportunistiche

Sezione 4 - Popolazioni cui porre attenzione
127 Donna
129 Gravidanza
135 Paziente fragile, Anziano e Geriatrico
137 Bambino e Adolescente
141 Immigrato

Sezione 5 - Questioni specifiche
143 Detenzione
147 Abuso di Sostanze
150 Profilassi Pre Esposizione
153 Profilassi Post Esposizione
157 Trapianti
160 Vaccinazioni
167 Costi della terapia antiretrovirale di combinazione e farmaci equivalenti

Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

SEZIONE 1
I principali quesiti clinici nel paziente adulto

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

1. Diagnosi di infezione cronica da HIV-1

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *western-* o *immuno-blotting* (test di conferma), secondo le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011). Come test di screening vengono raccomandati gli *immuno-assay* almeno di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagni alla possibile perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di acidi nucleici virali viene utilizzata per la conferma di diagnosi. *I test di conferma, come anche la rilevazione degli acidi nucleici, permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2 (vedi sezione dedicata all'infezione da HIV-2).*

2. Viremia

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

L'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della ART. Per la definizione dei criteri di non rilevabilità nella pratica clinica, si veda la Tabella 1.
Per quanto sia disponibile uno standard internazionale per la misura della viremia di HIV-1 in unità internazionali, la misura della viremia viene ancora largamente espressa in copie/mL. Sono disponibili almeno 4 metodi commerciali per la determinazione della viremia di HIV-1 (Tabella 2) che impiegano l'amplificazione in *Real-Time* con sensibilità analitiche fino a 20-40 copie/mL [6-8]. Tali sistemi hanno una affidabilità maggiore dei sistemi precedenti basati su metodiche non Real-time (limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL). *Quindi, le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia* [AI].
Le metodiche basate su amplificazione in *Real-Time* non risultano, in genere, significativamente differenti in termini di sensibilità e riproducibilità, e presentano una concordanza inter-metodo con un coefficiente di correlazione in un *range* pressoché ottimale (0,90-0,97) [6]. Tale concordanza può però diminuire in presenza di ceppi virali appartenenti a diversi sottotipi, e per livelli di viremia bassi, in particolare al di sotto di 200 copie/mL [6]. A tal riguardo, alcuni recenti lavori hanno messo in evidenza in ceppi non-B differenze di valori di viremia anche superiori a 1 $\log_{10}$ tra le diverse metodiche di Real time PCR; tali differenze sono più comuni nel caso di forme ricombinanti, come ad esempio il CRF02_AG [7-8], uno dei sottotipi non-B più diffusi in Italia [9]. Dato l'aumento di infezioni sostenute da ceppi non-B in Italia negli ultimi anni, si rendono quindi necessari ulteriori approfondimenti sulla riproducibilità dei dati, soprattutto per i sottotipi non-B, e per livelli di viremia vicino al limite inferiore di sensibilità.
Particolare interesse riveste la misurazione della carica virale residua, con sistemi in grado di rilevare quantità di virus da 50 copie/mL fino ad 1 copia/mL di HIV-RNA. A tal proposito, esistono diversi dati rilevanti che supportano l'ipotesi di un potenziale rilievo clinico della entità della viremia residua [6, 10-14]. Diversi studi hanno messo in evidenza una diretta correlazione tra la quantità di viremia residua e il successivo rischio di fallimento virologico [11-13]. La viremia residua può essere quindi considerata un parametro utile nei pazienti virologicamente soppressi. Da un punto di vista patogenetico, la viremia residua potrebbe contribuire all'attivazione immunitaria persistente e all'infiammazione, favorendo così la progressione della malattia in pazienti trattati con ART [14]. Va tuttavia segnalato che ad oggi la valutazione quantitativa della viremia residua, seppur clinicamente rilevante, è effettuata con test ultrasensibili non ancora standardizzati.

Tabella 1 - Definizioni virologiche.

DEFINIZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Soppressione virologica: indica il raggiungimento della viremia a valori "non misurabili". Nonostante la disponibilità di metodiche in grado di quantificare la viremia al di sotto delle 50 copie, lo standard clinico di riferimento di soppressione virologica (in termini di "valori non misurabili", o altrimenti detto di "viremia non rilevabile") è tuttora < 50 copie/ml.	[3, 10-17]
Viremia residua: Un valore di viremia compreso tra 1 e 49 copie/mL, rilevato dai saggi clinici con cut-off di quantificazione < 50 copie/mL.	
Fallimento virologico: indica il mancato raggiungimento entro 24 settimane, o la perdita, della soppressione virologica dopo l'inizio di una ART (2 valori consecutivi di viremia > 50 copie/mL) [nota 1]. I fallimenti virologici possono essere di tre tipi: • **Soppressione virologica incompleta:** Insuccesso virologico caratterizzato dal persistere di HIV-RNA > 50 copie/mL dopo 24 settimane di ART senza raggiungimento di soppressione virologica [nota 1]. • **Rialzo viremico (rebound):** Fallimento virologico caratterizzato da un primo valore di viremia > 50 copie/mL, confermato da un secondo dato consecutivo di viremia > 50 copie/mL, dopo il raggiungimento della soppressione virologica. • **Viremia bassa persistente:** Fallimento virologico con valori ripetuti di viremia > 50 copie/mL, ma persistentemente al di sotto delle 200 copie/mL [nota 2].	
Blip virale: un valore di viremia > 50 copie/mL dopo la soppressione virologica, seguito però da un nuovo valore di viremia non rilevabile. Esso di per sé non definisce il fallimento virologico, anche se suggerisce un attento monitoraggio della viremia per confermare che il blip viremico rappresenti un episodio isolato, e non un iniziale segno di prossimo fallimento virologico.	
Nota 1: La viremia pre-terapia ha un ruolo importante nel raggiungimento della soppressione virologica. In presenza di valori di viremia pre-terapia particolarmente elevati, il raggiungimento della soppressione virologica (<50 copie/ml) può richiedere un tempo più lungo (a volte superiore alle 24 settimane attese), e/o è meno frequente. Studi hanno messo in evidenza come alcuni farmaci o regimi antiretrovirali recentemente approvati sono associati ad una minore risposta virologica in pazienti con una alta carica virale pre-terapia. Pertanto la frequenza della misurazione della viremia all'inizio del percorso terapeutico rappresenta un elemento fondamentale per una corretta pianificazione terapeutica (si veda Tabella 3). **Nota 2:** Sussistono evidenze sostanziali che supportano il fatto che livelli di viremia rilevabili, ma persistentemente al di sotto delle 200 copie/mL, sono associati ad una evoluzione della farmaco-resistenza, nonché sono predittivi di un progressivo fallimento virologico. In alcuni lavori, la definizione di viremia bassa persistente si estende fino a 400 copie/mL. I dati summenzionati di associazione del "viral burden" con la progressione clinica della malattia da HIV suggeriscono fortemente di mantenere la definizione di successo virologico a lungo termine a <50 copie/ml piuttosto che a livelli piu' alti (200 o 400 copie/ml).	

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

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

3.1. ***- Quesiti clinici - Monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV.***

1. *La valutazione della concentrazione dell'HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) è necessaria nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART?*
2. *Il monitoraggio stretto della viremia (ogni 2-8 settimane fino al raggiungimento della soppressione virologica, ossia del raggiungimento della viremia a valori "non misurabili") è necessario nei pazienti con infezione da HIV che hanno iniziato la ART da <6 mesi?*
3. *Il monitoraggio ogni 3/4 mesi della viremia nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica (cioè HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni) è sufficiente ?*
4. *Il monitoraggio ogni 6 mesi della viremia nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica (cioè HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni) stabile è sufficiente?*
5. *La valutazione della presenza di viremia residua (ossia di viremia rilevabile <50 copie/mL) è indicata nei pazienti con infezione da HIV con soppressione virologica stabile (cioè da almeno 2 anni)?*
6. *La valutazione della viremia è necessaria nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica che cambiano ART per semplificazione o tossicità?*

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

PAZIENTE	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Tutti i pazienti dal momento in cui entrano in cura [nota 1].	La viremia è l'indicatore più importante di efficacia terapeutica; pertanto, essa va misurata ad intervalli regolari, soprattutto nei pazienti che iniziano una ART.	[AI]	[1-3, 10-15]
2. All'inizio del percorso terapeutico o di un cambio terapeutico per fallimento virologico [nota 2].	La viremia va misurata immediatamente prima e non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia, per verificare l'efficacia iniziale del trattamento.	[AII]	
	Ripetere la determinazione della viremia ogni 2-8 settimane dall'inizio della terapia, fino al raggiungimento di viremia non rilevabile (< 50 copie/mL).	[BII]	
3. In regime terapeutico con soppressione virologica.	Determinare la viremia ogni 3/4 mesi.	[AII]	
4. In soppressione virologica stabile da almeno 2 anni	Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2 anni, è sicuramente aderente, ed è in buono stato clinico e immunologico, è possibile, in casi particolari e a giudizio del medico curante, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi.	[BIII]	
5. In regime terapeutico con soppressione virologica.	Il monitoraggio della viremia residua mediante test ultrasensibili può essere un parametro clinicamente utile.	[BIII]	
6. In cambio di terapia per semplificazione o tossicità.	La viremia andrebbe misurata al momento del cambio della terapia, quindi entro 2-4 settimane dal cambio, e poi a distanza regolare di 3-4 mesi fino ad un anno dal cambio, al fine di confermare l'efficacia del nuovo regime.	[AIII]	
Nota 1: Nei pazienti naive alla ART, qualora ci fosse un ritardo nell'inizio della terapia, la viremia andrebbe determinata con regolarità ogni 3/4 mesi fino al momento dell'eventuale inizio della ART [AII]. **Nota 2:** In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 24 settimane dall'inizio della ART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione, andrebbe effettuato un attento monitoraggio della viremia (anche molto ravvicinato nel tempo) al fine di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa, oppure da un blip. In tali circostanze, la definizione di fallimento virologico andrà commisurata anche alla viremia basale [BII].			

4. Test di resistenza

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

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

TIPO DI TEST	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Test genotipico^	Sempre.	[AII]	Il test genotipico è preferito a quello fenotipico per il suo minor costo, maggior rapidità di risultato, e maggiore sensibilità nell'individuare le quasispecie composte da virus resistenti e sensibili, e quindi correlare la resistenza attualmente presente con la storia terapeutica.	[18]
Test fenotipico	Da valutare in aggiunta al test genotipico per i pazienti con quadri di resistenza complessi.	[BIII]		
Test genotipico basato su metodiche *ultradeep*^^	L'impiego di test di resistenza basati su metodiche di sequenziamento *ultradeep* è attualmente limitato dalla complessità tecnica e dalla mancanza di standardizzazione e/o validazione.	[CIII]	La prevalenza della resistenza trasmessa rilevata mediante metodiche NGS è risultata più alta rispetto a quella valutata con il sequenziamento Sanger. Tramite tali metodiche è stato possibile valutare l'impatto di specie minoritarie resistenti	[19]

	Tuttavia esso può essere utile in caso di sospetta resistenza trasmessa, e anche in pazienti con viremia non rilevabile (mediante analisi sul DNA provirale), nella valutazione di una possibile compartimentalizzazione del virus.		sulla risposta virologica a diversi regimi antiretrovirali, soprattutto quelli che includono analoghi non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). Inoltre, in pazienti pluri-trattati, l'uso dell'NGS al basale di una terapia antiretrovirale di salvataggio potrebbe consentire una scelta terapeutica più mirata e quindi migliorare la risposta virologica	
^ Tramite sequenziamento Sanger. ^^ Tramite sequenziamento di ultima generazione (NGS, *next generation sequencing*). Il test genotipico ultrasensibile permette di identificare varianti virali minoritarie resistenti con una prevalenza dell'1-20%, normalmente non rilevabili con il testo genotipico classico basato sulla metodica Sanger.				

Nonostante la variabilità genetica tra i diversi sottotipi di HIV-1 (fino al 12% della sequenza nucleotidica), ad oggi non ci sono dati clinici che indichino con chiarezza una particolare cautela diagnostica e terapeutica nei confronti di ceppi diversi dal sottotipo B [20]. Tuttavia, studi hanno messo in evidenza una differente efficacia terapeutica sulla base del sottotipo. Nei sottotipi C (al momento non in altri sottotipi) la mutazione E138A nella trascrittasi inversa (RT) sembra associata ad una ridotta suscettibilità a rilpivirina [21]. Nei sottotipi CRF02_AG, la mutazione in proteasi L89M (soprattutto se in co-presenza delle mutazioni K20I e K70R) risulta associata ad un tasso di fallimento virologico agli inibitori della proteasi apparentemente maggiore [22]. Tale argomento è in piena evoluzione; al momento, le evidenze disponibili non giustificano indicazioni terapeutiche selettive basate sul sottotipo virale, ma suggeriscono di proseguire gli studi ai fini di caratterizzare al meglio questo importante aspetto diagnostico-terapeutico, e, nella pratica clinica, di valutare con attenzione i dati di resistenza in associazione a quelli di viremia elevata (situazione che potrebbe favorire un rischio maggiore di fallimento virologico). Particolare attenzione deve essere posta agli inibitori dell'integrasi, ormai largamente utilizzati nella pratica clinica, in quanto sono state osservate alcune differenze tra i vari sottotipi nella suscettibilità a questa classe di farmaci [23-24].

Il test di resistenza ha una particolare utilità clinica solo se correttamente interpretato. A tal fine, esistono specifici algoritmi diagnostici, che tuttavia richiedono necessariamente, per una reale utilità pratica, l'integrazione con i dati clinici, con la terapia in essere e con quelle precedenti, con i livelli di viremia e linfociti CD4+ e, se disponibili, con i test di resistenza effettuati nel passato. A tal fine, esistono evidenze che dimostrano come i genotipi precedenti hanno una sostanziale correlazione con l'andamento virologico, a volte addirittura superiore al genotipo contestuale [25].
Le Tabelle successive indicano le modalità più comuni di interpretazione dei dati del test genotipico di resistenza.

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione di ciascun test di farmaco-resistenza alla luce dei test precedenti (se disponibili), data la possibilità che alcune mutazioni siano non più rilevabili dal plasma, ma permangano archiviate nelle sequenze provirali dei reservoir cellulari [nota 1].	[AII]	[18]
I risultati dei test di resistenza dovrebbero essere interpretati tramite algoritmi gestionali con il supporto di esperti che possano avvalersi anche di dati immuno-virologici e terapeutici e di parametri aggiuntivi (es. aderenza).	[AI]	
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in situazioni in cui la determinazione su RNA plasmatico non fornisca risultati dirimenti [nota 2].	[BIII]	[26-28]
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del liquor appare utile (al fine di un'impostazione terapeutica mirata) in pazienti in cui sia stata effettuata la puntura lombare a seguito di chiari segni e sintomi di impegno neurologico dell'infezione di HIV. Laddove siano presenti, nel virus liquorale, segni di resistenza ai farmaci antivirali, eventualmente associati anche ad una concentrazione virale più alta nel liquor rispetto al plasma, l'impostazione terapeutica dovrebbe tenere conto della situazione virologica liquorale.	[BIII]	[3]
L'uso e l'interpretazione dei test di resistenza per i sottotipi non-B di HIV-1 non si discostano (attualmente) da quelli in uso corrente per i sottotipi B.	[BI]	[20]
Nota 1: I riscontri di precedenti fallimenti virologici o di mutazioni di resistenza emerse in precedenti test rappresentano indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente inefficaci, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test, per ragioni talvolta connesse con la sensibilità del metodo utilizzato. **Nota 2:** Il test genotipico da DNA provirale può fornire informazioni utili sulla resistenza presente nei reservoir, soprattutto per quei pazienti con viremia bassa o al di sotto delle 50 copie/mL (quindi in successo virologico) per i quali è ritenuta appropriata, da un punto di vista clinico, una semplificazione terapeutica.		

4.1 - Quesiti clinici - Impiego del test di resistenza in proteasi e trascrittasi inversa nella gestione del paziente naïve alla ART.

1. *La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti con infezione da HIV di nuova diagnosi?*
2. *La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria prima dell'inizio della terapia nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART e in infezione cronica?*
3. *La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria prima dell'inizio della terapia nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART e in infezione acuta?*

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. In tutti i pazienti HIV+ di nuova diagnosi [nota 1].	[AII]	Negli ultimi anni, la prevalenza in Italia di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (inibitori della PR e inibitori della RT) in pazienti naïve alla ART varia dal 6 al 10% essa è maggiore nei pazienti infettati con virus di sottotipo B rispetto a quelli infettati con ceppi non-B. L'effettuazione del test in prossimità della diagnosi permette di apprezzare in tempo reale il trend di trasmissione delle mutazioni di resistenza.	[3,15,18,29-31]
2. In pazienti HIV+ naïve alla ART e in infezione cronica prima dell'inizio della terapia. [nota 2]	[AII]	La presenza della resistenza trasmessa è associata ad una maggiore progressione della malattia. Inoltre, essa è associata ad una minore risposta virologica se i pazienti sono trattati con un regime non completamente attivo. Pertanto, la sua valutazione è necessaria per un corretto approccio terapeutico finalizzato al raggiungimento e al mantenimento prolungato della soppressione virologica e dell'omeostasi immunitaria e clinica.	
3. In pazienti HIV+ naïve alla ART e in infezione acuta prima dell'inizio della terapia [nota 2].	[AII]		

Nota 1: Immediatamente dopo la diagnosi di infezione da HIV, deve essere effettuato un test di resistenza e deve essere iniziata la ART utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica, senza aspettare l'esito del test. La terapia sarà quindi eventualmente modificata una volta ottenuti i risultati del test.

Nota 2: La ripetizione del test prima dell'inizio della ART nei pazienti naïve che ritardano l'inizio della terapia dopo la diagnosi può dare indicazioni riguardo l'evolutività del virus e la cinetica di scomparsa delle mutazioni (in soggetti con resistenza trasmessa). Inoltre, in pazienti in cui si riconosca una reiterazione di comportamenti a rischio, è da considerare un possibile rischio di superinfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti [BII].

4.2. - Quesiti clinici - Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente in fallimento virologico.

1. *La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti in 'fallimento virologico' (cioè 2 valori consecutivi di viremia >200 copie/mL)?*
2. *La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti in 'fallimento virologico a basso numero di copie' (cioè 2 valori consecutivi di viremia nel range di 50-200 copie/mL)?*

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Per pazienti in fallimento virologico (con 2 valori consecutivi di viremia >200 copie/mL), al fine di impostare al meglio la ART successiva.	[AI]	E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia fallita è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi.	[16,18,32-33]
2. Per pazienti in fallimento virologico a basso numero di copie (cioè 2 valori consecutivi di viremia nel range di 50-200 copie/mL) il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della ART successiva.	[AII]	In pazienti che falliscono una ART con viremia 50-200 copie/mL il test fornisce risultati affidabili e riproducibili, informativi della resistenza emergente a bassi livelli di viremia e predittivi di ulteriore rialzo della viremia. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è già circa del 70% con viremia intorno alle 50-200 copie/mL, mentre è > 90% con viremie 500-1000 copie/mL.	

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

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

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Prima dell'inizio della terapia [nota 1].	[AIII]	Il test di resistenza nelle donne in gravidanza è utile per la selezione della migliore ART, il cui obiettivo è quello di raggiungere la massima soppressione virale e di prevenire la trasmissione perinatale di HIV. Tale prevenzione è di grande importanza dato il rischio di possibile trasmissione al nascituro di mutazioni di resistenza eventualmente presenti nella madre.	[3]
In caso di livelli di viremia > 50 copie/mL sotto trattamento.	[AI]		

Nota 1: Immediatamente dopo la diagnosi di infezione da HIV, deve essere effettuato un test di resistenza e deve essere iniziata la ART utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica, senza aspettare l'esito del test. La terapia sarà quindi eventualmente modificata una volta ottenuti i risultati del test.

A causa dell'utilizzo ormai esteso degli inibitori dell'integrasi nella pratica clinica e della differente barriera genetica di tali farmaci, diviene di particolare utilità la caratterizzazione del gene integrasi, sicuramente al momento dell'eventuale fallimento, ma anche all'inizio della terapia con tale classe di farmaci. A tal riguardo, negli ultimi anni è stato osservato, nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale, un incremento della prevalenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi [34]. Inoltre, iniziano ad essere segnalati casi di trasmissione di ceppi resistenti a tali farmaci [35-37]. Infine, l'alta prevalenza di polimorfismi potenzialmente associati a resistenza agli INI osservata nell'integrasi di pazienti di nuova diagnosi [38] indica l'utilità di effettuare il test di resistenza in integrasi anche nei pazienti naïve al fine di una sorveglianza sulla possibile emergenza di resistenza trasmessa agli INI.

4.3. - Quesiti clinici - Impiego del test di resistenza in integrasi.

1. *La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART?*
2. *La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria in pazienti con infezione da HIV che iniziano un primo regime o regimi successivi contenenti inibitori dell'integrasi?*
3. *La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria nei pazienti con infezione da HIV che hanno fallito un regime contenente un inibitore dell'integrasi?*

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Nei pazienti naïve alla ART, Indipendentemente dall'inizio o meno di INI, al fine di valutare un'eventuale resistenza trasmessa agli INI.	[BIII]	Il riscontro di primi casi di pazienti naïve alla ART con mutazioni correlate agli INI lascia ipotizzare un inizio di trasmissione di virus resistenti anche per questa classe di antiretrovirali.	[3,34-39]
2. Nei pazienti che iniziano un INI in primo regime o in regimi successivi al primo.	[AIII]	Nonostante la bassa prevalenza di resistenza agli INI riscontrata nei pazienti naïve alla ART, il test di resistenza in integrasi è raccomandabile per i seguenti motivi: i) utilizzo sempre più esteso degli INI nella pratica clinica; ii) esigenza di una corretta sorveglianza della resistenza agli INI; iii) possibilità di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento. Inoltre, in caso di fallimento terapeutico, il test di resistenza in integrasi permette di valutare, l'evoluzione del virus rispetto al ceppo presente prima della terapia e di acquisire maggiori informazioni sulla prevalenza di mutazioni per gli INI. Nei pazienti precedentemente esposti agli INI per i quali si pianifica un nuovo regime contente tale classe di farmaci, mutazioni precedentemente selezionate sotto trattamento con INI sono generalmente archiviate nel reservoir di HIV e possono riemergere sotto una nuova pressione.	[3,18,26,40,41]
3. Al momento del fallimento di regimi contenenti INI, per valutare se includere altri INI nei regimi successivi.	[AI]	Tra i vari INI esistono diversi gradi di resistenza crociata; l'identificazione delle mutazioni presenti al fallimento consente una migliore selezione di INI nei regimi successivi. Dati recenti evidenziano l'importanza del test di resistenza per gli INI anche per fallimenti a livelli di viremia <1000 copie/mL. Infatti per tali valori di viremia, il test fornisce risultati affidabili, riproducibili e informativi della resistenza emergente a bassi livelli di viremia. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è dell'82% con viremie di 51-500 copie/mL, mentre è del 94% con viremie di 500-1000 copie/mL.	[3,18,40,41]

4.4. Quesito clinico - Valutazione della presenza della farmaco-resistenza nel DNA provirale in pazienti in soppressione virologica.

1. La valutazione della farmaco-resistenza nel DNA provirale è indicata nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica prima di una semplificazione terapeutica?

Tabella 11 – Valutazione della presenza della farmaco-resistenza nel DNA provirale in pazienti in soppressione virologica.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Pazienti in successo virologico	[BIII]	Nei pazienti con viremia al di sotto delle 50 copie/mL (quindi in successo virologico) per i quali è ritenuta appropriata, da un punto di vista clinico, una semplificazione terapeutica il test genotipico da DNA provirale può fornire informazioni utili sulla resistenza presente nei reservoir.	[26-28]

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

Tabella 12 – Impiego del test genotipico per la valutazione di mutazioni nella gp41 associate a resistenza agli Inibitori della Fusione (IF).

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

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

Tabella 13 – Test per la determinazione del tropismo (utilizzo co-recettoriale) di HIV-1.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5.	[AI]	La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è suscettibile agli antagonisti del co-recettore CCR5. Sebbene tale classe di antiretrovirali sembra essere potenzialmente attiva anche in virus *dual/mixed*, i dati necessitano di ulteriore conferma.	[42,43]
Per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5.	[AI]		
Per la valutazione del tropismo è suggerito il test genotipico.	[AII]	La semplicità di esecuzione, i costi più contenuti, e l'attendibilità del test genotipico fanno propendere per tale test rispetto a quello fenotipico. Tuttavia, una scelta terapeutica che si avvalga del solo test genotipico è possibile solamente se adottata dal clinico con l'ausilio di una *Expert Opinion* virologica qualificata per l'esecuzione e l'interpretazione del test.	[44,45]
In pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie/mL) o al di sotto del livello di sensibilità dei test utilizzati nei vari laboratori, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale.	[BII]	Recenti studi hanno dimostrato che il test genotipico del tropismo virale sul DNA provirale trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5 in soggetti con viremia controllata.	[46]
Il test per il tropismo può essere utile anche ai fini della valutazione della potenziale evolutività dell'infezione e della progressione di malattia.	[CIII]	Esistono evidenze riguardo una progressione di malattia più rapida in soggetti portatori di un virus a tropismo X4.	[47]

5. – Quesiti clinici - Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA virale.

Sono ormai numerose le evidenze che suggeriscono che la determinazione quantitativa dell'HIV-DNA virale rappresenti un elemento di notevole valore nella pianificazione terapeutica e nel monitoraggio della terapia. Ad esempio, uno studio recente ha mostrato come la quantità di HIV-DNA totale al basale in pazienti naïve alla ART correli sia con il raggiungimento del successo virologico che con il rischio di fallimento virologico [48]. Studi hanno evidenziato una correlazione tra la quantità di HIV-DNA provirale e la viremia residua in pazienti trattati con ART e in successo terapeutico [49-51]. I livelli al basale di HIV-DNA sono anche associati al raggiungimento di livelli non rilevabili sia di HIV-RNA (viremia plasmatica) che di HIV-DNA in pazienti naïve che iniziavano un ART [52]. Esiste una correlazione tra i livelli di HIV-DNA e il rialzo viremico in pazienti che hanno semplificato la terapia [53-55]. L'HIV-DNA totale sembra inoltre avere un ruolo nell'influenzare la progressione clinica della malattia [56,57], nella immunoattivazione e nella infiammazione [47].
Nonostante il rilevante interesse clinico sull'argomento, la misurazione dell'HIV-DNA virale viene effettuata ad oggi mediante metodiche di *Real-Time PCR o Droplet Digital PCR* basate su protocolli non standardizzati, seppur pubblicati [58-60]. Pertanto, allo stato attuale è preferibile che il test per l'HIV-DNA provirale sia effettuato in laboratori specializzati [AII].

1. *La determinazione dell'HIV-DNA quantitativo al momento della diagnosi è indicata per una corretta pianificazione*

terapeutica?

2. *La determinazione dell'HIV-DNA quantitativo è indicata prima di una semplificazione terapeutica?*

Tabella 14 – Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA provirale e suo utilizzo nella pratica clinica.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Valutazione dell'HIV-DNA quantitativo nei pazienti di nuova diagnosi	[BIII]	[48, 57]
2. Valutazione dell'HIV-DNA quantitativo nel paziente candidato alla semplificazioni della terapia	[BI]	[50-57]

Diagnostica virologica di HIV-2

Negli ultimi anni sono stati osservati in Italia casi di infezione da HIV-2 (originariamente endemico in Africa occidentale), anche in soggetti non provenienti dall'area geografica di endemia [61]. Una maggiore sorveglianza e una migliore diagnosi di HIV-2 si rendono dunque necessari. Con l'eccezione dei test di quinta generazione che sono appena apparsi nell'armamentario diagnostico, i comuni test di screening disponibili generalmente non distinguono fra HIV-1 e -2; l'infezione da HIV-2 viene suggerita da un quadro indeterminato per HIV-1 al test di conferma. Il test di conferma specifico per HIV-2 (*western- o immuno-blot*) è dirimente per la definizione di infezione da HIV-2 [3]. Sono invece disponibili commercialmente alcuni test specifici per la misura di HIV-2 RNA che non cross-reagiscono con HIV-1 RNA. Nonostante la recente disponibilità di uno standard internazionale per HIV-2, mancano ancora studi di standardizzazione/validazione dei metodi disponibili. Tuttavia tali metodi possono essere utili per il monitoraggio della terapia anti-HIV-2, tenendo presente, peraltro, la loro scarsa sensibilità (solitamente non in grado di scendere sotto le 1000-3000 copie di HIV-2 RNA/mL). L'esecuzione del test di resistenza è indicata, nei pazienti portatori di virus HIV-2, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico, dato il rischio aumentato di selezione di ulteriori mutazioni di resistenza, e di sostanziale riduzione delle opzioni terapeutiche. La diagnostica basata sul test di resistenza è, in tali pazienti, particolarmente rilevante, in quanto HIV-2 è (al contrario di HIV-1) stabilmente e costitutivamente portatore di mutazioni conferenti resistenza di grado estremamente elevato agli NNRTI (classe non utilizzabile contro HIV-2), e di grado intermedio ad alcuni NRTI e alcuni inibitori della proteasi. Gli inibitori dell'integrasi risultano efficaci, stando ai dati finora disponibili. In termini di valutazione della resistenza ai farmaci antivirali, non sono disponibili test validati per l'identificazione di mutazioni di resistenza. Alcuni laboratori specializzati eseguono test su base *home made*, peraltro ritenuti sufficientemente affidabili per la pratica clinica. E' pertanto opportuno che, nei casi in cui siano in trattamento pazienti con infezione da HIV-2, i campioni di plasma siano inviati a tali centri specialistici. Per quanto riguarda il tropismo recettoriale di HIV-2, anche in questo caso mancano test standardizzati. I test *home made* disponibili, anche se non validati, rappresentano un valido ausilio diagnostico se eseguiti in laboratori specializzati.

Tabella 15 – Esecuzione di test virologici su campioni di pazienti con HIV-2.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il test per l'HIV-2 RNA è utile per il monitoraggio dell'infezione da HIV-2 e per la valutazione dell'efficacia terapeutica (si veda nota).	[AII]	[3, 61-63]
I campioni biologici di pazienti con HIV-2 è utile che afferiscano ad alcuni centri di riferimento, dotati delle necessarie competenze per eseguire test non ancora validati.	[AII]	
L'esecuzione del test di resistenza è indicata, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico.	[AIII]	
L'esecuzione del test per il tropismo è indicata ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5 ed in pazienti in fallimento virologico a tale classe di farmaci. In pazienti in trattamento con viremia al di sotto del livello di sensibilità dei test utilizzati nei vari laboratori, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale.	[BIII]	
Nota: La scarsa sensibilità e la limitata standardizzazione dei metodi disponibili indicano la necessità di integrare i dati virologici con quelli immunologici e clinici, nella valutazione dell'efficacia della terapia.		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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;272:1167-70. Erratum in: Science 1997;275(5296):14.
2. Cozzi-Lepri A, Miller V, Phillips AN, Rabenau H, Sabin CA, Staszewski S. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pretherapy viral load and the weeks 4–8 viral load. AIDS 2001; 15:47-54.
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. October 17, 2017; Last Reviewed: October 17, 2017. Pagg 1-298. Disponibile su https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf
4. Mugavero MJ, Napravnik S, Cole SR, et al. Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) Cohort Study. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2011;53:927-35.
5. Reekie J, Gatell JM, Yust I, et al. EuroSIDA in EuroCoord. Fatal and nonfatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1-positive individuals with high CD4 cell counts according to viral load strata. AIDS. 2011;25:2259-2268.
6. Swenson LC, Cobb B, Geretti AM, et al. International Viral Load Assay Collaboration. Comparative performances of HIV-1 RNA load assays at low viral load levels: results of an international collaboration. J Clin Microbiol. 2014;52:517-23.

7. Bourlet T, Signori-Schmuck A, Roche L, et al. HIV-1 load comparison using four commercial real-time assays. J Clin Microbiol. 2011;49:292-7.
8. Church D, Gregson D, Lloyd T, et al. Comparison of the RealTime HIV-1, COBAS TaqMan 48 v1.0, Easy Q v1.2, and Versant v3.0 assays for determination of HIV-1 viral loads in a cohort of Canadian patients with diverse HIV subtype infections. J Clin Microbiol. 2011;49:118-24.
9. Santoro MM, Alteri C, Ronga L, et al.. Comparative analysis of drug resistance among B and the most prevalent non-B HIV Type 1 subtypes (C, F, and CRF02 AG) in Italy. AIDS Research and Human Retroviruses, 2012; 28:1285–1293.
10. Bonora S, Nicastri E, Calcagno A, et al. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2009;81: 400-5.
11. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. J Infect Dis. 2011;204(8):1211-6.
12. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in cART-treated patients and risk of virological failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60:473-82.
13. Gianotti N, Canducci F, Galli L, et al. HIV DNA loads, plasma residual viraemia and risk of virological rebound in heavily treated, virologically suppressed HIV-infected patients. Clin Microbiol Infect. 2015;21:103.e7-103.e10.
14. Boyd A, Meynard JL, Morand-Joubert L, et al. Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunodeficiency virus infection. PLoS One. 2014;9:e113876.
15. Santoro MM, Armenia D, Alteri C, et al. Impact of pre-therapy viral load on virological response to modern first-line HAART. Antivir Ther. 2013;18:867-76.
16. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, et al.. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. PLoS One. 2012;7:e36673.
17. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. Clin Infect Dis. 2013;57:1489-96.
18. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. AIDS Rev 2011; 13:77-108.
19. Pou C., Noguera-Julian M., Pérez-Álvarez S. et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. Clin Infect Dis. 59, 578-588, 2014.
20. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. ISRN Microbiol. 2013;2013:481314.
21. Sluis-Cremer N, Jordan MR, Huber K, et al. E138A in HIV-1 reverse transcriptase is more common in subtype C than B: implications for rilpivirine use in resource-limited settings. Antiviral Res. 2014 ;107:31-4.
22. Armenia D, Di Carlo D, Gori C, et al. The co-presence of specific HIV-1 CRF02_AG polymorphisms correlates with a lower response to PI-based first line HAART. International HIV Drug Resistance Workshop. Boston, Massachusetts USA, on February 20-21, 2016. Abstract 31.
23. Han YS, Mesplède T, Wainberg MA. Differences among HIV-1 subtypes in drug resistance against integrase inhibitors. Infect Gen Evol. 2016 Jun 25. Epub 2016 Jun 25.
24. Ambrosioni J, Nicolás D, Manzardo C, et al. Integrase strand-transfer inhibitor polymorphic and accessory resistance substitutions in patients with acute/recent HIV infection. J Antimicrob Chemother. 2017; 72:205-209.
25. Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, et al. Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. Antivir Ther. 2009;14:285-91.
26. Fernandez Caballero JA, Chueca N, et al. Usefulness of Integrase resistance testing in proviral HIV-1 DNA in patients with Raltegravir prior failure. BMC Infect Dis. 2016. 16:197.
27. Zaccarelli M, Santoro MM, Armenia D,et al. Genotypic resistance test in proviral DNA can identify resistance mutations never detected in historical genotypic test in patients with low level or undetectable HIV-RNA. J Clin Virol. 2016;82:94-100.
28. D Armenia, M Zaccarelli, V Borghi, et al. Resistance in PBMCs Can Predict Virological Rebound after Therapy Switch in cART-Treated Patients with Undetectable HIV-RNA. International HIV Drug Resistance Workshop. Boston, Massachusetts USA, on February 20-21, 2016. Abstract 42.
29. Colafigli M, Torti C, Trecarichi EM, et al. ; ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. on behalf of the ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy from 2000 to 2010. Clin Microbiol Infect. 2012; 18:E299-304.
30. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. 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 multicohor21 study. Lancet Infect Dis. 2011;11:363-71.
31. Fabeni L, Alteri C, Di Carlo D, et al. Dynamics and phylogenetic relationships of HIV-1 transmitted drug resistance according to subtype in Italy over the years 2000-14. J Antimicrob Chemother. 2017;72:2837-2845.
32. Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, et al. Reliability and Clinical Relevance of the HIV-1 Drug-Resistance Test in Patients with Low Viremia Levels. Clin Infect Dis. 2014;58:1156-64.
33. Swenson LC, Min JE, Woods CK, et al. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. AIDS. 2014;28:1125-34.
34. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. AIDS. 2017;31:1425-1434.
35. Menza TW, Billock R, Samoff E, et al. Pretreatment integrase strand transfer inhibitor resistance in North Carolina from 2010-2016. AIDS. 2017;31:2235-2244.
36. Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors: right on schedule. Antivir Ther. 2011;16(2):137-40.
37. Hernandez AL, M. Ocfemia CB, Saduvala N, et al. HIV integrase genotypic testing and resistance in the UNITED STATES—9 jurisdictions. CROI 2017. Abstract 478.
38. Casadellà M, Santos J, Noguera-Julian M, et al. Primary Resistance to Integrase Strand-Transfer Inhibitors in Spain, 2015-2016. European workshop of HIV drug resistance 2017. Abstract 68.
39. Casadellà M, van Ham PM, Noguera-Julian M, on behalf of the SPREAD programme. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2885-8.
40. Armenia D, FabeniL, Alteri C, et al. HIV-1 integrase genotyping is reliable and reproducible for routine clinical detection of integrase resistance mutations also in patients with low-level viremia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2015;70:1865-73.
41. Katlama C, Soulié C, Caby F, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. J. Antimicrob Chemother 2016. 71:2646-50.
42. Symons J, van Lelyveld SF, Hoepelman AI, et al. Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient. J Antimicrob Chemother. 2011;66:890-5..
43. Svicher V, Balestra E, Cento V, et al. HIV-1 dual/mixed tropic isolates show different genetic and phenotypic characteristics and response to maraviroc in vitro. Antiviral Res. 2011;90:42-53.
44. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, et al. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. New Microbiol 2010; 33:195-206.
45. 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;11:394-407.
46. Svicher V, Alteri C, Montano M, et al. Genotypic testing on HIV-1 DNA as a tool to assess HIV-1 co-receptor usage in clinical practice: results from the DIVA study group. Infection. 2014 ;42:61-71.
47. Waters L, Mandalia S, Randell P, Wildfire A, Gazzard B, Moyle, G. The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. Clin Infect Dis 2008; 46, 1617-1623.
48. Ceccherini-Silberstein F, Cozzi-Lepri A, Merlini E, et al. Correlations of pre-ART HIV-DNA with outcome in first-line treated ART patients. Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016. Absract 946.
49. Chun TW, Murray D, Justement JS, et al. 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.
50. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, et al. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72:46-51.
51. Lombardi F, Belmonti S, Quiros-Roldan E, et al. Cellular HIV-1 DNA levels after 96 weeks of switch to ATV/r +3TC in the ATLAS-M trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017. Abstract 445.
52. Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, et al. Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. J Clin Microbiol. 2012;50:258-63.
53. Sarmati L, Parisi SG, Nicastri E, et al. Cellular HIV-1 DNA quantitation in patients during simplification therapy with protease inhibitor-sparing regimens. J Med Virol. 2007;79:880-6.
54. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. HIV Clin Trials. 2013;14:45-50.
55. Rutsaert S, De Spiegelaere W, De Clercq L, et al. HIV DNA as a Predictive Marker for Virologic Failure of Darunavir/r Monotherapy: A Substudy of the PROTEA Trial to Define a Cut-off for Success. EACS 2017. Abstract PS6/2.
56. Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Mélard A, et al. Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123--ETOILE). J Antimicrob Chemother. 2010 Oct;65(10):2212-4.
57. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Impact of HIV type 1 DNA levels on spontaneous disease progression: a meta-analysis. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012;28:366-73.
58. De Rossi A, Zanchetta M, Vitone F, et al. SIVIM (Italian Society of Medical Virology) Group. Quantitative HIV-1 proviral DNA detection: a multicentre analysis. New Microbiol. 2010;33:293-302.
59. Rozera G, Abbate I, Bruselles A, et al. Comparison of real-time PCR methods for measurement of HIV-1 proviral DNA. J Virol Methods. 2010;164:135-8.
60. Trypsteen W, Kiselinova M, Vandekerckhove L, De Spiegelaere W. Diagnostic utility of droplet digital PCR for HIV reservoir quantification. J Virus Erad. 2016;2:162-9.
61. D'Ettorre G, Lo Presti A, Gori C, et al. HIV-2 Study Group. An HIV Type 2 Case Series in Italy: A Phylogenetic Analysis. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013;29: 1254-9.
62. Abbate I, Pergola C, Pisciotta M, et al. Evaluation in a clinical setting of the performances of a new rapid confirmatory assay for HIV1/2 serodiagnosis. J Clin Virol. 2014;61:166-9.
63. Damond F, Benard A, Balotta C, et al. ACHI(E)V(2E) Study Group.An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: results from the 2009 ACHI(E)V(2E) quality control study. J Clin Microbiol. 2011;49:3491-7.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

A tutt'oggi l'unico marcatore di diagnostica immunologica validato all'interno di studi controllati randomizzati è rappresentato dalla conta delle cellule CD4+. A fronte di numerosi studi non randomizzati o di coorte che hanno indagato il possibile ruolo aggiuntivo di ulteriori marcatori immunologici, in particolare il rapporto CD4/CD8, e marcatori di infiammazione sistemica, nessun altro indicatore è stato attualmente validato nella gestione clinica del paziente con infezione da HIV.

Caratterizzazione immuno-fenotipo T CD4+

Quesito Clinico - ***Il monitoraggio del numero assoluto dei CD4+ associato al valore percentuale di CD4+ e al rapporto CD4/CD8 è un miglior indicatore di recupero immunologico rispetto al monitoraggio della sola conta di CD4+?***

Statement - La quantificazione della conta linfocitaria T CD4+ è ad oggi il marcatore immunologico prognostico maggiormente validato [AI], in quanto è il più forte predittore di progressione clinica (eventi AIDS e non-AIDS). Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, la conta dei linfociti T CD4+ si riduce di circa il 4% all'anno. In risposta alla terapia si ottiene un incremento variabile tra le 50-100 cellule/µL/anno [1]. In una quota considerevole di soggetti (25% circa), denominati immunological non-responders (INRs), questo incremento può essere di entità inferiore o variabile [2].
Il numero assoluto dei linfociti T CD4+ è calcolato sulla base della conta dei globuli bianchi totali nel sangue periferico, ed è dunque soggetto a fluttuazioni fisiologiche in ogni individuo e a fluttuazioni derivanti da fattori che influenzano la conta dei globuli bianchi e/o dei linfociti totali. Il recupero dei CD4+ si è dimostrato fortemente associato al valore del nadir, con entità del recupero molto inficiata per nadir < 200 e a 100 CD4+ cellule/*µL*, all'età del paziente e alla presenza eventuali di co-infezioni [3]. Non sembra esserci differenza sostanziale nell'entità del recupero dei T CD4+ in risposta a diversi regimi terapeutici.
Sono state riportate infezioni opportunistiche occorse a valori di T CD4+ più elevati dei livelli usualmente associati a rischio clinico (CD4+ <200 cell/*µL*) spesso in presenza di valori percentuali dei T CD4+ ridotti (percentuale CD4+ <14%) [4]. Comorbosità e terapie concomitanti possono portare a variazioni del numero totale dei globuli bianchi, e

conseguentemente del numero dei linfociti T CD4+, senza però che nel complesso sia modificata la percentuale, che deve quindi essere considerato un parametro utile nella valutazione dell'effettivo stato immunologico del paziente.
Indicativamente, una conta inferiore a 200 cellule T CD4+ è associata ad un aumento del rischio di infezioni opportunistiche come anche ad una percentuale di cellule T CD4+ inferiore al 14% [5,6].

Recentemente, anche il rapporto CD4/CD8 ha assunto un significato sempre più importante in quanto indicatore del grado di funzionalità del sistema immune. Infatti, anche in caso di terapia antiretrovirale efficace il rapporto CD4/CD8 raramente si normalizza (>1). Un numero crescente di dati della letteratura ha chiaramente mostrato una forte associazione tra CD4/CD8, attivazione immunitaria, progressione di malattia e mortalità/morbilità in corso di terapia antiretrovirale con viremia soppressa [7,8,9] conferendo a questo marcatore un importante significato clinico prognostico.

Quesito Clinico - In quali contesti clinici l'associazione dei sopracitati marcatori può fornire un effettivo vantaggio?

Statement - Si ritiene che il valore percentuale delle cellule T CD4+ ed il rapporto CD4/CD8 debbano essere valutati congiuntamente alla conta assoluta CD4+ al fine di ottenere una migliore stima della funzionalità del sistema immune, soprattutto in pazienti con rischio di scarso recupero della conta CD4+ (basso CD4+ nadir, co-infezioni) [AII].

Frequenza del monitoraggio della conta CD4+

Quesito Clinico - Si può ridurre la frequenza di monitoraggio del numero di CD4+ a un intervallo > 6 mesi in pazienti HIV+ in ART stabilmente efficace (HIV-RNA <50 cp/mL e conta CD4+ >500 cell/µL da almeno 2 anni)?

L'impatto clinico del frequente monitoraggio della conta CD4+ in pazienti con un sistema immunitario conservato, caratterizzato da conte di cellule T CD4+ elevate, e soppressione virologica persistente, è stato recentemente messo in discussione da numerosi ampi studi osservazionali di coorte [10-12, 29]. Un studio retrospettivo in 1820 pazienti in ART con viremia non rilevabile ha dimostrato che pazienti con CD4+ >300 cellule/µl hanno una probabilità > 99% di mantenere nel tempo conte > 200 cellule/µl [13]. L'utilità di un loro frequente monitoraggio viene, dunque, posta in discussione anche in pazienti con immuno-ricostituzione inadeguata, per i quali non vi è accordo circa l'utilità di modificare la ART e/o di associare terapie adiuvanti. Da ultimo, recenti dati di costo-efficacia hanno mostrato che il loro monitoraggio sembra essere economicamente meno vantaggioso rispetto al monitoraggio virologico [14,15].

In pazienti clinicamente stabili con viremia persistentemente soppressa ed alte conte di cellule T CD4+, la frequenza della misurazione della conta CD4+ può essere ridotta senza alcun rischio aggiuntivo per il paziente in termini di progressione clinica (eventi AIDS e non-ADS) ed immunologica (declino CD4+).

Statement - In pazienti in ART efficace con HIV-RNA stabilmente <50 cp/ml e conta CD4+ stabilmente > 500 cellule/µl, si ritiene che la frequenza di monitoraggio della conta CD4+ possa essere eventualmente dilazionata e misurata con intervalli ≥ 6 mesi [BII].

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

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

Marcatori aggiuntivi di alterazione dell'immunità cellulo-mediata

Da alcuni anni si discute sulla possibilità di utilizzare marcatori immunologici aggiuntivi che possano affiancare la quantificazione delle cellule T CD4+. In considerazione del ruolo patogenetico dell'iperattivazione immune nella storia naturale dell'infezione da HIV-1, l'attenzione è volta all'identificazione di marcatori di immunoattivazione ed infiammazione.

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

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

MARCATORE IMMUNOLOGICO	OUTCOME CLINICO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Attivazione T-linfocitaria (CD4/CD45/CD8/CD38; CD8/CD38; CD8/CD38/HLA-DR). HIV-2: CD4/HLA-DR.	Recupero T CD4+, morte, eventi non-AIDS.	[CII]	[16,17]
Neopterina, b2-microglobulina, usPCR, IL-6, amiloide A e amiloide P, IgA, IL-10, sIL-2r, MCP-1, M-CSF, MMP-1, selectina-E, sICAM-1, TNF-a, TNF-b, TNF-R75, sCD14, D-dimero, IgG anti-CMV, I-FABP, zonulina, rapporto chinurenina/triptofano.	Mortalità per ogni causa.	[CII]	[18-23]
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.	[CII]	[18-20]
Neopterina, PCR, IL-6, sCD27, sCD40L, TNF-RI, TNF-RII, IFN-a, sCD14, LPS.	AIDS o morte.	[CII]	[19,20,22,23,24-26]
sCD14, IL-6, IP-10, sTNR-I/II, D-dimero, rapporto chinurenina/triptofano, sCD163.	Eventi cardiovascolari e/o eventi non-AIDS.	[CII]	[22,23,27,28]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med 2003; 163:2187-2195.
2. Gazzola L, Tincati C, Bellistrì GM, Monforte A, Marchetti G. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. Clin Infect Dis 2009; 48:328-337.
3. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, et al. Estimated average annual rate of change of CD4(+) T-cell counts in patients on combination antiretroviral therapy. Antivir Ther 2010; 15:563-570.
4. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥ 200 cells/μL in the post-combination antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis 2013; 57:1038-1047.
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; 364:51-62.
6. Gourlay AJ, van Tienen C, Dave SS, et al. Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. Int J Infect Dis 2012;16:e337-343.
7. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. PLoS Pathog 2014; 10:e1004078.
8. Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. AIDS 2008; 22(18):2461-2469.
9. Lee SS, et al. Combining CD4 recovery and CD4: CD8 ratio restoration as an indicator for evaluating the outcome of continued antiretroviral therapy: an observational cohort study. BMJ Open 2017;7:e016886.
10. Duro R Rocha-Pereira N, Figueiredo C et al. Routine CD4 monitoring in HIV patients with viral suppression: Is it really necessary? A Portuguese cohort. J Microbiol Immunol Infect. 2017; S1684-1182(17)30070-1.
11. Caniglia EC. When to Monitor CD4 Cell Count and HIV RNA to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in Virologically Suppressed HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Prospective Observational Study. J Acquir Immune Defic Syndr 72, June 1, 2016
12. Caniglia EC et al. Comparison of dynamic monitoring strategies based on CD4 cell counts in virally suppressed, HIVpositive individuals on combination antiretroviral therapy in highincome countries: a prospective, observational study. Lancet HIV. 2017 ;4:e251e259
13. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts >=300 cells/μL and HIV-1 suppression? Clin Infect Dis 2013; 56:1340-1343.
14. Kahn JG, Marseille EA. Viral load monitoring for antiretroviral therapy in resource-poor settings: an evolving role. AIDS 2013; 27(9):1509-1511.
15. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. JAMA Intern Med 2013; 173:1746-1748.
16. Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. AIDS 2011; 25:2123-2131.
17. Glencross DK, Janossy G, Coetzee LM, et al. CD8/CD38 activation yields important clinical information of effective antiretroviral therapy: findings from the first year of the CIPRA-SA cohort. Cytometry B Clin Cytom 2008; 74 Suppl 1:S131-140.
18. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 2008; 5:e203.
19. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. J Infect Dis 2011; 203:780-790.
20. Ostrowski SR, Piironen T, Høyer-Hansen G, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:23-31.
21. Goicoechea M, Smith DM, et al. Determinants of CD4+ T cell recovery during suppressive antiretroviral therapy: association of immune activation, T cell

maturation markers, and cellular HIV-1 DNA. J Infect Dis 2006; 194:29-37.
22. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. J Infect Dis 2014; 210:1248-1259.
23. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. J Infect Dis 2014; 210:1228-1238.
24. Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, et al. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2005; 40:853-858.
25. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. AIDS 2011; 25:1385-1394.
26. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. J Infect Dis 2012; 206:1558-1567.
27. Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. J Infect Dis 2011; 204:1227-1236.
28. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. Eur Heart J 2014; 35:578-589.
29. Gianotti N, Marchetti G, Antinori A, et al. Drop in CD4+ Counts Below 200 Cells/µL After Reaching (or Starting From) Values Higher than 350 Cells/µL in HIV-Infected Patients With Virological Suppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;76:417-422.

PERCHÈ E QUANDO INIZIARE

L'inizio della terapia antiretrovirale (ART) è da correlare a molteplici fattori che riguardano sia la salute della persona con HIV, a breve e a lungo termine, sia il ruolo della ART nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa, mirante anche a contenere l'epidemia (TasP, Treatment as Prevention). E' per queste ragioni che si suggerisce una forte raccomandazione a iniziare la ART a tutte le persone con infezione da HIV [AI]. Si specifica che, per evitare la trasmissione di HCV al partner, questo panel raccomanda comunque l'uso del profilattico in caso di rapporti anali in soggetti con co-infezione HIV/HCV attiva [AIII] [1]. A seguire, la declinazione per alcune situazioni.

Infezione acuta

Quesito clinico - In pazienti HIV con infezione acuta c'è un vantaggio all'inizio immediato della ART, prima dei risultati dei test genotipico per HIV e genetico per HLA-B5701?

Statement - Nell'infezione acuta da HIV, è raccomandato l'inizio immediato della terapia antiretrovirale senza attendere i risultati dei test genotipici e del test HLA-B*5701 [AII].

L'inizio immediato della ART iniziata senza attendere i risultati dei test genotipici e HLA-B*5701, offre l'opportunità di ridurre significativamente la frequenza delle cellule che contengono il DNA virale. Trattare in fase iperacuta (Fiebig I-III) determina un potenziale vantaggio in termini di riduzione del resevoir virale, misurato in 20 volte maggiore rispetto ai paziente trattati successivamente [2] che condiziona una maggiore probabilità di remissione in assenza di ART [3].

Infezione cronica

Quesito Clinico - In pazienti HIV naïve con CD4+ > 500 cell/µL, c'è un beneficio a iniziare la ART rispetto ad aspettare di iniziare quando la conta di CD4+ è < 500 cell/µL?

Statement – In pazienti HIV naive con infezione cronica da HIV la terapia antiretrovirale deve essere iniziata in tutti i soggetti, indipendentemente dalla conta di linfociti CD4+ [AI].

Gli studi START e il Temprano [4,5] indicano chiaramente che la ART è associata a un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte anche in soggetti con linfociti CD4+ > 500 cellule/µL. La ART deve pertanto essere iniziata in tutti i soggetti.

Per quanto riguarda *il beneficio clinico sul singolo individuo con HIV*, lo studio START ci ha dimostrato come l'inizio precoce della terapia sia stato in grado di proteggere dallo sviluppo non soltanto di eventi AIDS, ma anche di tumori, soprattutto quelli HIV correlati quali Sarcoma di Kaposi e linfomi e di gravi infezioni batteriche [5]. Risultati sempre favorevoli, ma meno significativi sono stati anche descritti per quanto riguarda il filtrato glomerulare, che aumenta in modo maggiore in chi inizia la terapia più precocemente [7], per la capacità polmonare [8] e per la qualità di vita [9]. Lo studio non è stato in grado di dimostrare un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare, infatti non si è assistito ad un miglioramento della funzione endoteliale arteriosa [10], mentre il profilo lipidico è risultato neutro in quanto l'aumento del colesterolo LDL è stato sostanzialmente

controbilanciato dall'aumento delle HDL [11]. Per quanto riguarda la densità minerale ossea, i soggetti con inizio precoce hanno mostrato una perdita maggiore di tale parametro [12].

Per quanto riguarda *gli effetti della ART assunta da persone con HIV su persone non infette,* i dati conclusivi dello Studio HTPN052, unico studio randomizzato e controllato, hanno confermato a dieci anni una riduzione della trasmissione dell'infezione del 93% [13]. Ad ulteriore conferma i risultati dello studio PARTNER hanno dimostrato l'assenza di trasmissione di HIV in coppie discordanti sia eterosessuali sia, anche se in misura meno definitiva omosessuali in presenza di una viremia plasmatica non rilevabile [14]. Va tuttavia segnalato come i rapporti sessuali non protetti costituiscano un fattore di rischio per l'acquisizione di altre patologie sessualmente trasmesse.

Tempi di inizio in presenza di infezioni opportunistiche
In questo caso il trattamento è sempre fortemente raccomandato, considerando anche che, per alcune infezioni opportunistiche quali microsporidiosi, criptosporidiosi o leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) non esiste terapia specifica [3-5] [AI]. Tuttavia, si ritiene di dover differenziare la tempistica di inizio della terapia, in rapporto alle caratteristiche dell'infezione opportunistica in atto (Tabella 1).

Quesito Clinico - In pazienti con AIDS e polmonite da Pneumocystis jirovecii c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticipare la ART al termine del trattamento della polmonite?

Statement – In pazienti naive con AIDS e *polmonite da Pneumocystis jirovecii, è raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale entro due settimane dalla diagnosi [AI].*

In particolare, lo studio ACTG 5164 ha chiaramente dimostrato come nei pazienti affetti da polmonite da *Pneumocystis Jirovecii* vi sia un vantaggio di sopravvivenza nell'iniziare la ART dopo una media di 12 giorni rispetto a terminare prima la terapia per l'infezione opportunistica. Tale vantaggio era presente anche nei pazienti con infezioni batteriche [AI] [7]. Alcuni dei pazienti arruolati nello studio presentavano una retinite da CMV, ma la loro numerosità non era sufficiente per fornire una forte raccomandazione per l'inizio precoce della ART in questi casi [AIII].

Quesito Clinico - In pazienti con AIDS e tubercolosi polmonare c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticipare la ART dopo 15 giorni di terapia?

Statement – In pazienti naïve con AIDS e tubercolosi Polmonare, è raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-TB nei soggetti con conta di linfociti CD4+ <50 cellule/μl, e in tutti i soggetti non oltre le 8 settimane dall'inizio della terapia anti-TB [AI].

Tutti gli studi randomizzati hanno evidenziato come vi sia un vantaggio nell'iniziare precoce della ART (a due settimane dall'inizio della terapia anti-TBC) soprattutto per quanto riguarda i soggetti con una conta di linfociti CD4 < 50 cellule/μL [AI]. In tutti i pazienti è comunque consigliabile iniziare la ART tra le due e non oltre le 8 settimane di terapia anti-TBC [AI] [8-12].

Quesito Clinico - In pazienti con AIDS e tubercolosi meningea c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a terminare la terapia per la TBC?

Statement – In pazienti naive con AIDS e tubercolosi meningea, la terapia antiretrovirale deve essere iniziata non prima del termine della terapia di induzione [AI].

Nei pazienti con meningite tubercolare, l'unico studio randomizzato a nostra disposizione ha mostrato come l'inizio precoce della terapia non si associ a minor mortalità, ma all'insorgenza di maggiori effetti collaterali severi, pertanto si sconsiglia l'inizio prima del termine della terapia d'induzione [AI] [10].

Quesito Clinico - In pazienti con AIDS e criptococcosi meningea c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticiparla dopo trattamento?

Statement – In pazienti naive con AIDS e criptococcosi meningea, la terapia antiretrovirale deve essere iniziata non prima del termine della terapia di attacco della criptococcosi [AI].

Due studi randomizzati hanno evidenziato come l'inizio precoce della terapia nei soggetti con meningite criptococcica non si associ ad un beneficio di sopravvivenza [14,15] pertanto si sconsiglia l'inizio prima del termine della terapia d'attacco [AI]. Lo studio di Boulware ha poi evidenziato come l'inizio al termine della terapia d'attacco sia necessario nei soggetti che presentano anergia liquorale, cioè un numero di cellule nel liquor <5/mm^3 [AI] [15].

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

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Encefalopatia da HIV; Wasting sindrome; Enteriti da *Cryptosporidium* o *Microsporidia*	Immediato.	[AII]	[1-3]
Polmonite da *P. jiroveci*	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-PCP.	[AI]	[4]
Tubercolosi attiva	• Se CD4+ < 50 cellule/µL: a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare. • Se CD4+ > 50 cellule/µL: a 2-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare.	[AI] [AI]	[5-9]
Meningite tubercolare	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[10]
Meningite criptococcica	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[11-14]
Malattia da micobatteri atipici	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica.	[CIII]	[15,16]
Malattia da CMV	Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV.	[AIII]	[4]
Pazienti affetti da neoplasie	Immediato e concomitante a chemioterapia.	[AII]	[17-21]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Foster A, Gaisa M, Hijdra RM, et al., Rectal Shedding of HCV in HIV/HCV co-infected Men Clin Infect Dis. 2017;64:284-288.
2. Ananworanich J, Chomont N, Eller LA et al. DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART. EBioMedicine. 2016;11:68-72.
3. Henrich TJ, Hatano H, Bacon O, et al. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: An observational study. PLoS Med 2017; 14 : e1002417
4. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med.;2015; 373(9):795-807.
5. Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med.; 2015; 373:808-22.
6. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. for the INSIGHT START study group. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per µL: secondary outcome results from a randomised controlled trial. Lancet HIV. 2017;4: 30216-8.
7. Achhra AC, Mocroft A, Ross M, et al. Impact of early versus deferred antiretroviral therapy on estimated glomerular filtration rate in HIV-positive individuals in the START trial. Int J Antimicrob Agents. 2017;50:453-460.
8. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, et al for the INSIGHT START Pulmonary Substudy Group. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. Lancet Respir Med. 2016;4:980-989.
9. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al for the INSIGHT START Study Group. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. AIDS. 2017;31:953-963.
10. Baker JV, Hullsiek KH, Engen NW, et al. for the INSIGHT START Arterial Elasticity Substudy Team. Early Antiretroviral Therapy at High CD4 Counts Does Not Improve Arterial Elasticity: A Substudy of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Trial. Open Forum Infect Dis. 2016;3:ofw213.
11. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al for the INSIGHT START Study Group. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. J Am Heart Assoc. 2017;6.
12. Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al for the INSIGHT START Bone Mineral Density Substudy Group. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. J Bone Miner Res. 2017;32:1945-1955.
13. Cohen M Chen Y, McCauley M, Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 2016;375:830-839.
14. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun Y, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA 2016;316:171-181.

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

1. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998;351:256-61.
2. Foudraine NA, Weverling GJ, van Gool T, et al. Improvement of chronic diarrhea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. AIDS 1998;12:35-41.
3. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 1999;28:1152-4.
4. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One. 2009;4(5):e5575
5. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med 2010;362:697-706.

6. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. N Engl J Med 2011;365:1492-1501.
7. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365:1471-81.
8. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365:1482-1491.
9. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, et al. Efficacy and Safety of Antiretroviral Therapy Initiated One Week after Tuberculosis Therapy in Patients with CD4 Counts < 200 Cells/µL: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial. PLoS ONE 2015; 10: e0122587.
10. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis 2011;52:1374-1383
11. 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: 50: 1532-8.
12. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. for the COAT Trial Team* Timing of Antiretroviral Therapy after Diagnosis of Cryptococcal Meningitis N Engl J Med 2014;370:2487-98.
13. 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.
14. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2013:1165-73.
15. 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.
16. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis 2005;5:361-73.
17. 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.
18. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. Oncologist. 2005;10(6):412-26.
19. 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.
20. 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.
21. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;72:10-20.

COME INIZIARE

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

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

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

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

TIPOLOGIA	FATTORI
Correlati a farmaci e combinazioni	• Efficacia virologica. • Efficacia immunologica. • Compattezza/convenienza. • Tossicità e tollerabilità. • Potenziali interazioni tra farmaci. • Barriera genetica. • Esteso impiego clinico.
Clinici/diagnostici	• Condizione clinica AIDS definente e/o altre condizioni. • Valore della carica virale plasmatica. • Eventuale presenza di resistenza virale trasmessa. • Presenza/assenza di HLA-B*5701.
Non clinici	• Valutazione della preparazione del paziente all'inizio del trattamento. • Particolari contesti di popolazione. • Particolari contesti di condizione.
Nota: molti degli argomenti qui enunciati sinteticamente trovano trattazione in specifiche parti delle LG.	

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

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

Classificazione dei regimi nella ART iniziale e rispettiva forza di raccomandazione

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

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

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

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

- Perché difettano nella qualità e quantità dell'evidenza di efficacia;
- Perché difettano nelle caratteristiche di accettabilità, tollerabilità, sicurezza;
- Perché hanno dimostrato una inferiorità ad uno dei regimi raccomandati.

Quesito clinico - Con quale 'backbone' nucleos(t)idico è meglio iniziare in termini di efficacia e tollerabilità nel paziente HIV-positivo naïve?

Statement – Nel paziente HIV-positivo naïve è raccomandato l'inizio della terapia con regimi contenenti un backbone nucleos(t)idico basato su TDF/FTC [AI] o TAF/FTC [AI] o, limitatamente alla combinazione con dolutegravir, ABC/3TC [AI].

I regimi di prima linea terapeutica raccomandati comprendono, fatta eccezione per situazioni specifiche trattate a parte, due analoghi nucleos(t)idici ('backbone') assieme ad un terzo farmaco. I tre backbone attualmente raccomandati nei regimi iniziali comprendono abacavir/lamivudina (ABC/3TC), tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC), oppure tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC). Tutti e tre i backbone sono disponibili in co-formulazione tra di loro o con alcuni terzi farmaci.
Il maggiore vantaggio dei backbone comprendenti tenofovir, rispetto ad abacavir, sta nel fatto che non richiedono il test per la presenza di HLA-B*5701 e che presentano una maggiore attività antivirale e barriera genetica nei confronti di HBV. Inoltre, l'uso recente (primi 6 mesi) di abacavir è stato correlato con maggior rischio di infarto del miocardio in soggetti con alto rischio cardio vascolare [1,2]. Abacavir, rispetto a tenofovir, offre il vantaggio di poter essere utilizzato anche in soggetti con insufficienza renale avanzata, senza richiedere adeguamento posologico.

Confronto di ABC/3TC con TDF/FTC
Quattro studi randomizzati hanno confrontato questi due backbone in presenza del medesimo terzo farmaco [3-10]. Due studi li hanno confrontati con un terzo farmaco diverso [11, 12]

Lo studio ACTG 5202 ha valutato in doppio cieco l'efficacia e la sicurezza di ABC/3TC e TDF/FTC in associazione ad EFV o ATV/r, in oltre 1800 pazienti. Lo studio non richiedeva il test HLA-B*5701 all'arruolamento. I pazienti che presentavano un HIV RNA ≥100.000 copie/mL allo screening hanno presentato un eccesso di fallimento virologico con ABC/3TC rispetto a TDF/FTC, indipendentemente dal terzo farmaco [3]. Tra i pazienti con HIV RNA <100.000 copie/mL non vi erano invece differenze in termini di tempo al fallimento virologico tra i due backbone [4], anche il tempo allo sviluppo ei eventi avversi di grado 2-4 era più breve con ABC/3TC. La funzione renale con CrCL calcolata a 96 settimane migliorava con ABC/3TC associato sia ad EFV che ad ATV/r e anche con TDF/FTC associato ad EFV ma non associato ad ATV/r [5]. Il braccio in TDF/FTC presentava una riduzione più significativa della BMD fino a 96 settimane [6], in particolare in associazione con ATV/r ma anche in associazione con EFV. La frequenza di emergenza di resistenza tra i falliti era simile nei due backbone.
Un altro studio in aperto, con EFV come terzo farmaco, ha confrontato questi due backbone in 385 pazienti HLA-B*5701 negativi. L'endpoint principale dello studio era la sicurezza renale. La percentuale di pazienti con HIV RNA <50 copie/mL a 48 settimane era inferiore con ABC/3TC rispetto a TDF/FTC ma la differenza a 96 settimane era minima [7]. La modificazione dell'eGFR dal basale a 96 settimane non differiva tra ABC/3TC e TDF/FTC, tuttavia i marcatori di danno tubulare erano peggiori con TDF/FTC [8]. I pazienti assegnati ad ABC/3TC presentavano un incremento maggiore di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi. La BMD dell'anca si riduceva a 96 settimane maggiormente nel braccio di TDF/FTC rispetto ad ABC/3TC.
ABC/3TC è stato confrontato con TDF/FTC anche in associazione con LPV/r assunto una volta al giorno, in uno studio randomizzato in aperto in 688 pazienti naive, dimostrando efficacia virologica non inferiore fino a 96 settimane, anche nel sottogruppo con HIV RNA ≥100.000 copie/mL [9].
In uno studio pilota, 40 pazienti virosoppressi sono stati randomizzati 1:1 in aperto ad uno switch con TDF/FTC oppure ABC/3TC, ciascuno con raltegravir. A 48 settimane sono stati osservati 2 fallimenti virologici definiti da protocollo (entrambi con TDF/FTC); la eGFR è migliorata significativamente rispetto al basale nel braccio ABC/3TC ma non nel braccio TDF/FTC anche se non vi erano differenze tra i bracci. Nel braccio TDF/FTC, ma non in ABC/3TC, è stata osservata una significativa riduzione di colesterolo totale, LDL e non-HDL, del rapporto colesterolo totale/HDL e dei trigliceridi a 48 settimane rispetto al basale [10].
ABC/3TC con DTG è stato confrontato a TDF/FTC con EFV in 833 pazienti naïve in uno studio randomizzato 1:1 in doppio cieco, che ha mostrato una superiore efficacia del regime con ABC/3TC a 48 settimane [11]. La superiorità è stata mantenuta a 96 e, dopo l'apertura del cieco, a 144 settimane [13] Un maggior numero di pazienti trattati con TDF/FTC/EFV ha interrotto il trattamento per eventi avversi. Non sono state osservate differenze significative in termini di proteinuria, mentre i pazienti in ABC/3TC hanno presentato un lieve incremento della creatininemia a 2 settimane (da 0,12 a 0,15 mg/dL), attribuibile a dolutegravir, rimasto successivamente stabile fino alla settimana 143; tale incremento non è stato osservato nel braccio trattato con TDF/FTC/EFV. Le modificazioni del profilo lipidico plasmatico sono risultate simili tra gruppi a parte un maggior incremento dei trigliceridi con TDF/FTC/EFV. I marcatori di turnover osseo sono risultati inferiori con ABC/3TC/DTG per 144 settimane [14].
ABC/3TC con DTG è stato confrontato a TDF/FTC con ATV/r in uno studio in aperto in 495 donne naïve, dimostrando una superiore efficacia a 48 settimane [12]. Solo una paziente nel braccio TDF/FTC con ATV/r ha mostrato resistenze al fallimento. Meno pazienti assegnati ad ABC/3TC con DTG hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Confronto di TAF/FTC con TDF/FTC
Due studi clinici in doppio cieco hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia di EVG/cobi/TDF/FTC ed EVG/cobi/TAF/FTC in 1,733 pazienti adulti naïve con eGFR ≥50 mL/min. Mentre a 48 ed a 96 settimane, TAF/FTC ha dimostrato la non-inferiorità nei confronti di TDF/FTC, a 144 settimane e sempre in doppio cieco TAF/FTC mostrava una superiore efficacia rispetto a TDF/FTC in associazione ad EVG/cobi (rispettivamente 84.2% contro 80% con HIV RNA <50 copie/mL). La differenza era per lo più dovuta ad un tasso di interruzione superiore nel braccio TDF/FTC. Il braccio TAF/FTC ha dimostrato una minore riduzione a 144 settimane della BMD spinale e della colonna lombare rispetto a TDF/FTC [15. 16].
Una differenza significativa, a favore di TAF/FTC a 96 settimane è stata osservata anche per quanto riguarda la eGFR e per i biomarcatori di funzionalità tubulare renale. Tale analisi è stata confermata in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di malattia renale cronica. L'interruzione terapeutica per eventi avversi renali ed ossei era più frequente con TDF/FTC a 144 settimane. A 96 settimane, si assisteva ad un maggiore incremento di colesterolo totale, colesterolo-LDL ed HDL nel braccio TAF/FTC rispetto a TDF/FTC, mentre non si osservavano differenze nel rapporto colesterolo totale/HDL. Le resistenze al fallimento sono risultate simili nei due bracci in studio [15, 16].
Lo studio AMBER ha confrontato in doppio cieco TAF/FTC con TDF/FTC assieme a DRV/c in 725 pazienti naive senza resistenze basali ai farmaci in studio. A 48 settimane è stata dimostrata la non-inferiorità di TAF/FTC rispetto a TDF/FTC (91,4% vs 88,4% HIV RNA <50 copie/mL con analisi snapshot [17]. Il braccio con TAF/FTC ha mostrato una minore

percentuale di interruzioni del trattamento per eventi avversi (1.9% vs 4.4%), migliore performance in termini di modificazioni della eGFR, dei biomarcatori di funzionalità tubulare renale e di BMD femorale e della colonna lombare. Le resistenze al fallimento erano assenti per la classe degli inibitori della proteasi, si è verificato un caso di selezione di M184V con TAF/FTC.
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, di switch in 663 pazienti virosoppressi, nel quale pazienti in terapia con TDF/FTC e diversi terzi farmaci (il 47% con boosted PI) sono stati randomizzati 1:1 a proseguire TDF/FTC oppure sostituirlo con TAF/FTC, TAF/FTC ha dimostrato la non-inferiorità virologica nei confronti di TDF/FTC a 48 settimane ed a 96 settimane [18]. A 48 settimane 7 pazienti nel braccio TAF (2%) e 3 (1%) nel braccio TDF hanno interrotto il trattamento per eventi avversi. Non si è verificato nessun caso di tubulopatia prossimale. Un soggetto con TAF/FTC (+ DRV/RTV) ha sviluppato M184V ed ha interrotto per problemi di aderenza. I pazienti in TAF/FTC hanno mostrato un più cospicuo incremento di eGFR e biomarcatori di funzionalità tubulare, e le modificazioni di BMD sono risultate più favorevoli nei pazienti in TAF a 96 settimane. I lipidi plasmatici sono aumentati maggiormente nei pazienti che hanno effettuato lo switch a TAF/FTC, anche per quel che riguarda il parametro del rapporto colesterolo totale/HDL. Per tutti gli esisti sopra indicati, in questo studio non sono stati presentati dati scomposti per terzo agente boosted PI o non boosted.
In un altro studio di switch, nel quale 1443 pazienti in terapia con TDF/FTC + uno di diversi terzi farmaci (elvitegravir/cobicistat, efavirenz oppure atazanavir boosted con ritonavir o cobicistat) da almeno 2 anni venivano randomizzati 1:2 in aperto a proseguire la terapia corrente o effettuare uno switch a elvitegravir/cobicistat/TAF/FTC co-formulato in singola compressa, quest'ultimo regime ha mostrato una efficacia superiore a 48 settimane [19]. La differenza non era dovuta alla percentuale dei soggetti con fallimento virologico bensì alla percentuale dei soggetti che interrompevano il trattamento. La superiorità si osservava solo nei confronti dei sottogruppi di pazienti trattati con efavirenz o atazanavir boosted, non nei confronti dei pazienti sottoposti ad elvitegravir/cobi. I pazienti sottoposti al regime con TAF hanno mostrato un miglioramento significativo di eGFR, tranne che nel gruppo proveniente da efavirenz, e di BMD, con una percentuale maggiore di soggetti che usciva dai parametri di osteopenia o di osteoporosi. Il gruppo di pazienti in TAF migliorava significativamente tutti i marcatori di proteinuria tubulare rispetto al gruppo in TDF, a prescindere dal terzo farmaco di provenienza e di confronto.
Nello studio di switch EMERALD, 1141 pazienti virosoppressi con un regime contenente TDF/FTC ed un boosted PI sono stati randomizzati in aperto 1:2 a proseguire la terapia in atto o assumere TAF/FTC co-formulato con DRV/cobi. Lo studio ha mostrato la non-inferiorità (endpoint primario: rebound virologico complessivo fino alla settimana 48) dello switch a TAF/FTC/DRV/cobi in singola compressa [20]. Il tasso di interruzione per eventi avversi è risultato simile tra i due bracci, il braccio in TAF ha mostrato un incremento significativo della eGFR usando i valori di cistatina C (ma non usando la creatinina) ed un miglioramento della BMD a livello spinale e dell'anca. Il braccio TAF ha mostrato un maggiore incremento del rapporto plasmatico colesterolo totale/HDL.
Nello studio GS1216, [21] 732 pazienti virosoppressi in TDF/FTC/rilpivirina sono stati randomizzati 1:1 in doppio cieco a proseguire TDF/FTC/rilpivirina o modificare a TAF/FTC/rilipvirina. Lo studio, ha mostrato un'efficacia non inferiore dello switch a TAF/FTC a 48 settimane (margine -8%). Al fallimento sono emerse resistenze solo in 1 paziente del braccio TAF. La funzione renale è migliorata significativamente nel braccio TAF, con significativo miglioramento della proteinuria tubulare. La BMD è migliorata dell'1-1.6% nel braccio TAF mentre è rimasta stabile nel braccio TDF. Il colesterolo totale, LDL ed HDL aumentavano nel braccio TAF e rimanevano stabili nel braccio TDF, senza differenze nel rapporto colesterolo tot/HDL.
Data la relativa scarsità di dati di confronto tra TAF e TDF in soggetti che non assumono boosting agents è stata analizzata una revisione sistematica di Embase e PubMed riguardo gli studi randomizzati e le coorti osservazionali che riportassero dati sull'associazione EFV+FTC+TDF allo scopo di indagare gli esiti renali (29 studi) ed ossei (11 studi) [22]. EFV+FTC+TDF è stato associato ad una frequenza limitata di eventi avversi renali ed interruzione terapeutica per eventi avversi renali; questi ultimi erano più frequenti quando il TDF era assunto con un PI o con cobicistat. L'impiego di EFV+FTC+TDF si associava ad una riduzione di BMD e ad un incremento dei biomarcatori di turnover osseo ma tali riduzioni erano inferiori che con i regimi contenenti PI
Nella coorte ICONA, sono stati seguiti 3,618 pazienti naive che iniziavano un trattamento con TDF: 54% con PI boosted e 46% con NNRTI. La probabilità a 5 anni di interrompere il TDF per tossicità era del 10.7% con PI e 4.7% con NNRTI [23].
In conclusione, TAF/FTC rispetto a TDF/FTC mostra un migliore profilo di tossicità renale (in termini di eGFR e marcatori di tossicità tubulare) ed ossea. Tali differenze sono documentate in particolare in presenza di regimi contenenti un boosting agent come cobicistat o ritonavir.

Confronto di ABC/3TC con TAF/FTC
Al momento un singolo studio di switch ha confrontato questi due "backbone" in associazione a terzi farmaci registrati o approvati da EMA [24]. In tale studio, in doppio cieco, 556 pazienti virosoppressi (<50 copie da >6 mesi) con eGFR >50

ml/min ed in trattamento con ABC/3TC + un terzo farmaco (non STR: 52% NNRTI, 30% bPI e 18% INSTI) venivano randomizati 1:1 a proseguire lo stesso regime o modificare il backbone a TAF/FTC. A 48 settimane lo switch a TAF/FTC ha dimostrato la non-inferiorità (margine predeterinato 10%) sull'endpoint primario (HIV RNA <50 copie). I fallimenti virologici sono stati 2% nel braccio TAF e 1% nel braccio ABC, le resistenze al fallimento sono emerse in 1 paziente per braccio. Dodici individui (4%) del gruppo TAF e 9 (3%) del gruppo ABC hanno presentato eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento, e la frequenza di anomalie di laboratorio di grado 3 e 4 è risultata simile tra i due bracci. La eGFR ha registrato un incremento mediano di 1.3 mL/min con TAF/FTC ed una caduta di 1.1 mL/min con ABC/3TC (P = 0.05). I marcatori di danno tubulare sono risultati simili tra i due gruppi. La BMD spinale e dell'anca sono rimaste immodificate in entrambi i bracci. Si è osservato un miglioramento significativo di colesterolo HDL con ABC (+2 mg/dL) rispetto TAF (-2 mg/dL) (p<0.001) ma il rapporto colesterolo totale/HDL non ha mostrato differenze tra bracci.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, 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 multi-cohort collaboration. Lancet. 2008 Apr 26;371(9622):1417-26
2. SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients AIDS. 2008 Sep 12;22(14):F17-24
3. 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.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. J Infect Dis. 2011;204(8):1191-201.
5. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. 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.
6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, 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):1791-801.
7. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:49–57.
8. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. Antivir Ther. 2013;18(7):905-13.
9. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. 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.
10. Fabbiani M, Mondi A, Colafigli M et al. Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). Scand J Infect Dis. 2014 Jan;46(1):34-45
11. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med . 2013;369(19):1807-1818.
12. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. Lancet HIV. 2017 Dec;4(12):e536-e546.
13. Walmsley SL, Baumgarten A, Berenguer J et al Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial**.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Dec 15; 70(5): 515–519.
14. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, Pappa K. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. AIDS. 2015 Nov 28;29(18):2459-64.
15. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. GS-US-2,92-01040111 and Study Team. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):58-64.
16. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Jun 1;75(2):211-218.
17. Gallant J, Orkin C, Molina J-M. et al. Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment (ART)-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen (STR) of darunavir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat (DRV/c) plus emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF). EACS 2017. Abstract PS8/2
18. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV. 2016 Apr;3(4):e158-65.
19. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan;16(1):43-52.
20. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017 Oct 5. pii: S2352-3018(17)30179-0. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30179-0.
21. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017 May;4(5):e195-e204.
22. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection. HIV Clin Trials. 2016 Nov;17(6):246-266.
23. Costarelli S, Cozzi-Lepri A, Lapadula G et al. Long-Term Durability of Tenofovir-Based Antiretroviral Therapy in Relation to the Co-Administration of Other Drug Classes in Routine Clinical Practice. PLoS One. 2016 Oct 7;11(10):e0160761. doi: 10.1371/journal.pone.0160761
24. Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results. 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract PS8/4.

Quesito clinico - Con quale terzo farmaco è meglio iniziare in termini di efficacia e tollerabilità nel paziente HIV+ naïve?

Statement – Per l'inizio della terapia nel paziente naïve è raccomandato un regime basato su inibitori delle integrasi (INSTI) [AI], o, limitatamente ai pazienti con HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/µL, su RPV [AI]. Regimi basati su inibitori delle proteasi con boost sono raccomandati solo in presenza di condizioni non favorenti l'aderenza o nella necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza [AII].

INSTI

Relativamente al primo INSTI resosi disponibile, RAL, lo studio registrativo STARTMRK [1] di confronto con EFV, studio disegnato per non-inferiorità, randomizzato in doppio cieco, in soggetti naïves, con backbone TDF/FTC, ne ha dimostrato la superiorità virologica, immunologica e la minor tossicità a 5 anni. Nello studio ACTG5257 [2], di confronto con ATV/r e DRV/r in combinazione con TDF/FTC, RAL ha dimostrato una superiorità nell'endpoint composito interruzione/efficacia virologica. In 4/23 soggetti con fallimento a RAL sono state dimostrate mutazioni correlate a resistenza al farmaco. RAL si è dimostrato dotato di minor tossicità rispetto a EFV [1]; la interruzione della terapia per tossicità è stata inferiore nel braccio RAL e nel braccio DRV/r rispetto al braccio ATV/r [2]. RAL, a un dosaggio differente (1200 mg/die QD, in due compresse da 600 mg in unica somministrazione) può essere assunto anche una sola volta al giorno, in quanto uno studio randomizzato (ONCEMRK) ha documentato la non-inferiorità di RAL QD nei confronti dello stesso farmaco alla dose tradizionale BID [3]. La somministrazione QD va preferita in rapporto ai vantaggi dimostrati di aderenza dei regimi QD rispetto a quelli BID.

L'associazione STR elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina - EVG/COBI/TDF/FTC – si è dimostrata equivalente a 48 settimane in confronto con EFV/TDF/FTC nello studio in doppio cieco in naives GS-US-236-0102 [4]. In 7/14 casi di fallimento sono state dimostrate mutazioni correlate a resistenza a EVG. Tra gli eventi avversi, la nausea è stata più comune nel braccio EVG, mentre disturbi correlati al sonno sono stati più frequenti nel braccio EFV. La stessa associazione EVG/COBI/TDF/FTC si è dimostrata equivalente a 48 settimane in confronto con ATV/r+TDF/FTC nello studio in doppio cieco in naïves GS-US-236-0103 [5]; in entrambi i regimi vi sono state poche interruzioni per tossicità, con iperbilirubinemia più frequente nel braccio ATV/r. EVG/COBI/TDF/FTC si è dimostrato inoltre superiore rispetto ad ATV/r + TDF/FTC in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto nella sola popolazione femminile, lo studio Waves [6]. Nel braccio EVG non sono emerse resistenze correlate a fallimento, e si sono verificate meno interruzioni correlate a tossicità rispetto al braccio ATV/r.

DTG è stato studiato in uno studio randomizzato in fase IIb a diversi dosaggi, in confronto con EFV, lo studio Spring-1, dimostrando ottima efficacia e tollerabilità a tutte le dosi studiate [7]. Lo studio Spring2 [8], randomizzato in doppio cieco, ha dimostrato la non inferiorità a 96 settimane di DTG co-formulato con ABC/3TC o TDF/FTC nei confronti di RAL con le stesse co-formulazioni; nello studio non sono state evidenziate resistenze nei soggetti falliti in DTG, e solo un caso (6%) di resistenze in soggetti falliti a RAL. Gli effetti collaterali dei regimi sono stati poco frequenti e rappresentati principalmente da nausea e cefalea con la stessa frequenza in entrambi i bracci. Nello studio Flamingo [9], studio di non inferiorità, randomizzato in aperto in fase 3b, di confronto con DRV/r, in associazione a ABC/3TC o TDF/FTC, DTG ha dimostrato superiorità virologica a 48 settimane rispetto al braccio di controllo. In entrambi i bracci non sono state dimostrate mutazioni correlate a resistenza nei falliti. Gli eventi avversi sono stati rappresentati da nausea, e da cefalea, quest'ultima più frequente nel braccio DTG. Eventi avversi che hanno comportato interruzione del farmaco sono stati meno frequenti nel braccio DTG rispetto al braccio DRV/r. DTG in co-formulazione con ABC/3TC è risultato avere superiorità virologica e minor tossicità nei confronti di ATV/r+TDF/FCT nel trial ARIA [10] includente donne HIV positive naïves ai trattamenti antiretrovirali.

Gli studi Gilead 104 e 111 hanno poi dimostrato la non inferiorità virologica e la minor tossicità di tenofovir alafenamide (TAF) co-formulato con elvitegravir e cobicistat rispetto a TDF nella stessa co-formulazione, per il trattamento dei soggetti naives [11].

Data l'ottima efficacia virologica e la scarsa tossicità dimostrata nei diversi trials le combinazioni contenenti INSTI in associazione a backbone nucleosidico possono ascriversi come terapia preferenziale di prima linea nei soggetti naives alla terapia antiretrovirale.

Boosted PI (o IP)

In diversi confronti testa a testa tra regimi contenenti PI con booster e inibitori dell'integrasi, gli inibitori dell'integrasi sono risultati meglio tollerati e con un minor numero di interruzioni terapeutiche [2,5,8,9,12], questo profilo di tollerabilità/tossicità a breve/medio termine più sfavorevole è risultato in grado di condizionare un risultato di inferiorità [2,5,8,9]. Tuttavia, diverse criticità residuano dall'analisi degli studi che hanno determinato risultati di superiorità di regimi

contenenti INI rispetto a regimi contenenti ATV o DRV. Nello studio ACTG5257 la superiorità di RAL nei confronti di ATV e DRV, quando combinati con TDF/FTC, è stata dimostrata solo nella *overall response* (*end point* composito), ma non in termini di risposta virologica, e DRV, nel confronto con RAL, ha fatto registrare una minor incidenza di mutazioni associate a resistenza. Nello stesso studio non sono state inoltre osservate differenze di incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 nei pazienti randomizzati a RAL o DRV [2]. Nello studio FLAMINGO, pur essendo stata dimostrata la superiorità di DTG rispetto a DRV, non vi è stata differenza nel tasso di fallimento virologico [8].
La superiorità di EVG/COBI/TDF/FTC rispetto ad ATV+r + TDF/FTC è stata dimostrata solo in uno studio randomizzato condotto nella sola popolazione femminile [5], ma non nell'intera popolazione [4]. ATV e DRV, quando combinati con TDF/FTC, in base alle caratteristiche di barriera genetica sono in grado di proteggere dal rischio di selezionare mutazioni associate a resistenza. Questa superiorità è stata dimostrata nei confronti degli NNRTI [13], ma non degli INSTI [1,4,14]. La prevalenza delle mutazioni inducenti resistenza trasmesse rimane molto più elevata per gli NRTI e NNRTI rispetto a quanto osservato per i PI [15], ATV e DRV potrebbero perciò essere indicati quando sia necessario iniziare il trattamento anche prima della disponibilità del test di resistenza (ad es. infezione acuta, gravidanza, o nel caso di alcuni opportunismi). Tuttavia va ricordato che al momento in Italia le resistenze trasmesse agli INSTI sono un fenomeno del tutto inusuale [16].
In pazienti con grave immuno-compromissione [17] ATV ha ottenuto una risposta positiva a 48 settimane del 66% in confronto all'80% ottenuto utilizzando DRV. Esistono sporadiche indicazioni secondo cui, nella stessa tipologia di pazienti il rischio di IRIS sarebbe accresciuto con terapie contenenti INSTI rispetto a quelle con PI [18].
In una indagine trasversale, boosted ATV era associato ad una minor progressione dell'arteriosclerosi come misurabile tramite ispessimento intimale della carotide [19,20]. Ampi studi di coorte hanno trovato una associazione tra l'utilizzo di alcuni PI, incluso DRV ed un incremento del rischio di eventi cardiovascolari. Questa associazione non è stata osservata con ATV [21-24].
Per quanto riguarda il potenziatore (ovvero, enhancer, booster) l'utilizzo di cobicistat (COBI) come potenziatore di ATV, se associato a TDF/FTC, si è dimostrato non-inferiore ad ATV+r, indipendentemente dalla viremia al basale [25,26]. Lo studio tuttavia arruolava solo pazienti con eGFR $\geq$70 ml/min l'analisi a 144 settimane non ha mostrato un incremento della tossicità renale con questa associazione. Per quanto riguarda DRV/COBI, oltre alle dimostrazioni di bio-equivalenza, uno studio di fase IIIb in associazione con TDF/FTC in pazienti con eGFR $\geq$ 80 ml/min, ben dimensionato sia pure non controllato, mostra un tasso di risposta simile a quello osservato negli studi con DRV/r [27]; inoltre DRV/COBI/FTC/TAF è stato testato in uno studio randomizzato (fase II) verso DRV + COBI + FTC/TDF separati mostrando buoni tassi di risposta [28]. I risultati sono stati confermati da un largo studio di fase 3 che ha coinvolti 725 pazienti e che ha ottenuto ua risposta positiva a 48 settimane (snapshot) nel 91,4% dei soggetti [29]Pur se gli studi clinici di confronto tra ATV/COBI o DRV/COBI verso altri terzi farmaci sono molto limitati, avendo tali combinazioni convincenti dimostrazioni di bioequivalenza rispetto alle associazioni ATV+r e DRV+r e potenziali vantaggi di co-formulazione e convenienza, si ritiene che siano clinicamente comparabili e quindi utilizzabili in modo indifferente rispetto agli stessi farmaci potenziati con ritonavir [A], ad eccezione del loro utilizzo in gravidanza al momento non raccomandato per le insufficienti esperienze riguardanti COBI.
Boosted ATV e DRV costituiscono delle opzioni da considerare raccomandate [A] in caso di presenza di condizioni non favorenti l'aderenza, e quando sia indicato iniziare il trattamento anche prima della disponibilità del test di resistenza. In tutte le altre condizioni standard di inizio del trattamento sono invece da considerare alternativi [B] rispetto ai regimi contenenti INSTI, in primo luogo per un più sfavorevole profilo di tollerabilità.

NNRTI
Rilpivirina (RPV) è stata comparata in modo diretto unicamente con efavirenz in tre ampi studi randomizzati soprattutto in combinazione con TDF/FTC [30-36]. Non sono state dimostrate differenze per quanto riguarda il successo terapeutico complessivo ne a 48 ne a 96 settimane, tuttavia è stato rilevato un incrementato rischio di fallimento virologico e sviluppo di resistenze con RPV [37] ed un ridotto rischio di interruzioni terapeutiche dovute a tossicità con lo stesso farmaco [38]. In accordo ad una analisi combinata dei risultati il rischio di fallimento virologico è risultato incrementato nei soggetti che iniziavano la terapia con viremia > 100.000 copie/ml [36] e restringendo l'analisi ai soggetti con viremia basale < 100.000 copie/ml la risposta a RPV è risultata non inferiore a quella con efavirenz con percentuali di successo terapeutico a 96 settimane dell'84% con RPV e dell'80% con efavirenz (95% CI -1,7-9.7%) e fallimenti virologici rispettivamente dell'8 e del 6% (P = 0.46) [30,31]. Pertanto quando utilizzata nei limiti dell'approvazione ministeriale (viremia < 100.000 copie/ml) RPV deve essere considerata come raccomandata [A]. Poiché esistono scarsi dati inerenti l'associazione di RPV con ABC/3TC [35] questa combinazione deve ritenersi alternativa [B]. RPV deve essere somministrata con il cibo[39], e presenta significative interazioni con gli antiacidi ed il particolare con gli inibitori di pompa la cui co-somministrazione è controindicata [39,40], per altro RPV risulta compatibile con la somministrazione di tutti i nuovi DAA anti-HCV [41].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1; 63(1): 77-85.
2. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, Kuritzkes DR, Sagar M, Brown TT, Cohn SE, McComsey GA, Aweeka F, Fichtenbaum CJ, Presti RM, Koletar SL, Haas DW, Patterson KB, Benson CA, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med. 2014; 161(7): 461-471.
3. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, Ratanasuwan W, Rojas E, Rassool M, Bloch M, Vandekerckhove L, Ruane P, Yazdanpanah Y, Katlama C, Xu X, Rodgers A, East L, Wenning L, Rawlins S, Homony B, Sklar P, Nguyen BY, Leavitt R, Teppler H; ONCEMRK Study Group. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017 Nov;4(11):e486-e494.
4. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK, for the GS-US-236-0102 study team Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks Lancet 2012; 379 (9835). 2439-2448.
5. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9835): 2429-2438.
6. Squires K, Kityo C, Hodder SL, Johnson M, Voronin E, Hagins D, Avihingsanon A, Koenig E, Jiang S, White K, Cheng A, Szwarcberg J, Cao H. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. The Lancet HIV. 2016; 3(9): e410-e420. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562742.
7. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, Almond S, St Clair, Flack NM, Min S: the extended SPRING-1 Team Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study AIDS. 2013 Jul 17; 27(11): 1771–1778.
8. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczer D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S, on behalf of the SPRING-2 study group Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013; 381 (11); 927–935.
9. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open- label phase 3b study. Lancet. 2014; 383(9936): 2222-2231.
10. Orell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, WalmsleyS, Falcò V, Man CY, Aylott A, Buchanan AM, Wynne B, Vavro C, Aboud M, Smith KY. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomized, open-label, non-inferiority phase 3b study. *The* Lancet HIV. 2017; doi 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
11. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczer D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015; 385(9987): 2606-2615.
12. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2015; 2(4): e127-136. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424673.
13. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Pappa KA, Woodward WC, Patterson K, Bolivar H, Benson CA, Collier AC; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. Ann Intern Med. 2011; 154(7): 445-456.
14. Kulkarni R, Hodder SL, Cao H, Chang S, Miller MD, White KL. Week 48 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF in HIV-1 infected women (waves study GS-US-236-0128). HIV Clin. Trials 2017; 18: 164-173.
15. Rhee S-Y, Jordan MR, Raizes E, Chua A, Parkin N, Kantor R, van Zyl GU, Mikul I, Hosseinipour MC, Frenkel LM, Ndembi N, Hamers RL, Rinke de Wit TF, Wallis CL, Gupta RK, Fokam J, Zeh C, Schapiro JM, Carmona S, Katzenstein D, Tang M, Aghokeng AF, De Oliveira T, Fitzgibbon JE, Schito M, Bertagnolo S, Yang C, Shafer RW. HIV-1 drug resistance mutations: potential applications for a point-of-care genotypic resistance testing. Plos ONE 2015; doi 10.1371/journal.pone.0145772.
16. Andreis S, Basso M, Scaggiante R, Cruciani M, Ferretto R, Manfrin V, Panese S, Rossi MC, Francavilla E, Boldrin C, Alvarez M, Dal Bello F, Mengoli C, Turriziani O, Sarmati L, Antonelli G, Andreoni M, Palù G, Parisi SG. Drug resistance in B and non-B subtypes amongst subjects recently diagnosed as primary/recent or chronic HIV infected over the period 2013-2016: impact on susceptibility to first-line strategies including integrase strand-transfer inhibitors. Journal of Global Antimicrob. Resistance 2017; 10: 106-112.
17. Slama L, Landman R, Assoumou L, Benalycherif A, Samri A, Joly V, Pialoux G, Valin N, Cabiè A, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Marcelin A-G, Peytavin G, Costagliola D, Girard P-M on behalf of the IMEA 040 DATA study group. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted atazanavir or darunavir in combination with a dual nucleos(T)ide analogue backbone in HIV-1-infected combined ART (cART)-naïve patients with severe immunosuppression: a 48 week, non-comparative, randomized, multicenter trial (IMEA 040 DATA trial). JAC 2016; 71: 2252-2261.
18. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Pugliese D, Joly V, Valantin M-A, Cotte L, Huleuxl T, Delobel P, Guillarme M-B for the Dat'AIDS study group. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. JAIDS 2017; 76 (1): e 23-e 26, doi: 10.1097/QAI.0000000000001397.
19. Stein JH, Ribaudo HJ, Hodis HN, et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS*. 2015; 29(14):1775-1783. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372383.
20. de Saint-Martin L, Bressollette L, Perfezou P, et al. Impact of atazanavir-based HAART regimen on the carotid intima-media thickness of HIV-infected persons: a comparative prospective cohort. *AIDS*. 2010; 24(18): 2797-2801. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063175.
21. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010; 170(14): 1228-1238.
22. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3): 318-330.
23. d'Arminio Monforte A, Reiss P, Ryom L, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS*. 2013; 27(3): 407-415.
24. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*.2013; 207(9): 1359-1369. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382571.

25. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, Arastéh K, Moyle G, Rizzardini G, Fehr J, Liu Y, Zhong L, Callebaut C, Szwarcberg J, Rhee MS, Cheng AK. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. J Infect Dis. 2013; 208(1): 32-39.
26. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva JF, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, Arastéh K, Rizzardini G, Fehr J, Liu HC, Abram ME, Cao H, Szwarcberg J. Brief Report: Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69(3): 338-340.
27. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Casteele T, Opsomer M, Garner W, Margot N, Custodio JM, Fordyce MW, Szwarcberg J. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. AIDS Res Ther. 2014; doi: 10.1186/1742-6405-11-39.
28. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, Scribner A, Shamblaw D, Saag M, Cao H, Martin H, Das M, Thomas A, Liu HC, Yan M, Callebaut C, Custodio J, Cheng A, McCallister S. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69(4): 439-445.
29. Eron J, Orkin C, Gallant J, Molina J-M, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Jerorwski J, Opsomer M, on behalf of the AMBER study group. Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. EACS 2017; abstract PS 8/2.
30. Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky LT, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. HIV Med 2014; 15(1): 57-62.
31. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, Rhame F, Stellbrink HJ, Li T, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, Boven K; ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS 2013; 27(6): 939-50.
32. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, Supparatpinyo K, Walmsley S, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet. 2011; 378(9787): 238-46.
33. 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-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 60(1): 33-42.
34. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, Towner W, Wilkins E, Ebrahimi R, Porter D, White K, Walker I, Chuck S, De-Oertel S, Fralich T. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS. 2014; 28(7): 989-97.
35. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, Wu H, Zorrilla C, Crauwels H, Rimsky LT, Vanveggel S, Boven K; THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011; 378(9787): 229-37.
36. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, Bloch M, Garner W, Guyer B, Williams S, Chuck S, Vanveggel S, Deckx H, Stevens M. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. HIV Clin Trials 2013; 14(3): 81-91.
37. Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL. 96-week resistance analysis of the STaR study: rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve HIV-1-infected subjects. HIV Clin Trials 2015; 16: 30-38.
38. Mills AM, Antinori A, Clotet B, Fourie J, Herrera G, Hicks C, Madruga JV, Vanveggel S, Stevens M, Boven K; ECHO and THRIVE study groups. Neurological and psychiatric tolerability of rilpivirine (TMC278) vs. efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 48 weeks. HIV Med 2013; 14(7): 391-400.
39. Arkaiz I, Podzamczer D. Role of rilpivirine in clinical practice: stengths and weaknesses of the new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV therapy. AIDS rev 2012; 14: 268-278.
40. Crauwels H, van Heeswijk RPG, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, Hoetelmans R. Clinical perspective on drug-drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. AIDS Rev 2013; 15(2): 87-101.
41. Casado JL, Banon S. Recent advances in rilpivirine: new data and promising treatment option. AIDS Rev. 2014; 16(3): 172-181.

Quesito clinico - La ART con almeno tre principi antiretrovirali attivi in singola compressa (3D-STR) offre vantaggi in termini di efficacia, qualità di vita e aderenza rispetto ai regimi terapeutici con gli stessi 3 principi attivi, ma con più compresse (3D-MTR) nella terapia iniziale del paziente HIV+ naïve?

Statement – Nella terapia iniziale del paziente naïve un regime antiretrovirale con almeno tre principi attivi in singola compressa (STR) ha dei vantaggi in termini di aderenza [BII] (AII per i regimi con NNRTI) ed efficacia [BIII] (AIII per i regimi NNRTI).

Ci sono attualmente disponibili 7 Single Tablet Regimens (STR) che contengono combinazioni di NRTI diversi e includono NNRTI, INSTI e PI [1-7]. Nell'esaminare se le STR offrano vantaggi in termini di efficacia, tollerabilità ed aderenza nei pazienti che iniziano la ART, bisognerebbe prendere in considerazione unicamente gli studi che confrontano gli stessi principi attivi, assunti con la stessa frequenza giornaliera ma in pillole separate. Non esistono tali studi. Tuttavia i potenziali vantaggi delle STR comprendono un incremento dell'aderenza con conseguenti vantaggi in termini virologici, l'abolizione della non aderenza selettiva che condiziona terapie sub-ottimali, l'incremento dell'accettabilità della terapia ed il miglioramento della QoL [8,9]. Alcune indicazioni possono essere dedotte dall'analisi di studi diversi o di strategie di switch. Negli studi ECHO e THRIVE rilpivirina è risultata virologicamente meno efficace in confronto di efavirenz nei pazienti con viremie basali > 100.000 copie/ml [4]. In questi studi rilpivirina non era co-formulata e l'utilizzo del placebo (disegno in doppio cieco) impediva l'utilizzo della STR. Il risultato non è stato confermato dallo studio STaR che prevedeva invece l'utilizzo dell'STR [5]. E' possibile che STR sia risultata la variabile che ha condizionato il risultato, ma questa affermazione non può essere assoluta in quando altre differenze metodologiche (studio aperto) o il caso potrebbero aver influenzato il risultato. D'altra parte in una coorte danese che per motivi economici ha sostituito una STR con una terapia multi-pillola, nel breve periodo, non si è osservata una riduzione

di efficacia [10]. Con i limiti metodologici di uno studio di coorte [11], in una popolazione che iniziava la prima ART, l'utilizzo di una STR contenente efavirenz è risultata correlare con un valore di aderenza ed una persistenza in terapia significativamente superiore rispetto a terapie multi-pillole contenenti lo stesso farmaco. Uno studio italiano osservazionale ha dimostrato che in pazienti naive TDF/FTC/EFV iniziato in STR presenta un minore rischio di interruzione del trattamento rispetto a TDF/FTC + EFV [12]. In un trial di switch che utilizzava una STR contenente rilpivirina si è inoltre osservato un miglioramento statisticamente significativo dei "patient reported outcomes" e della soddisfazione riguardo al trattamento [13]. In termini economici diversi modelli hanno indicato come le STR risultino costo-efficaci [8,9,11, 13-14] ed una analisi retrospettiva condotta sulle isole Baleari ha riscontrato un aumento dei costi globali sanitari in seguito allo switch da STR ai singoli componenti [15]. Le STR presentano dei limiti. Ad esempio l'impossibilità di aggiustare il dosaggio in base al peso corporeo o alla funzione renale o alle interazioni farmacologiche; l'impossibilità di modulare la ART in base alle resistenze trasmesse e nel caso dell'utilizzo di abacavir la necessità di eseguire preventivamente lo screening HLA e la sierologia per HBV. Malgrado ciò, pur in assenza di evidenze inoppugnabili da trials clinici, si ritiene che le STR siano una preziosa aggiunta all'armamentario antiretrovirale e devono essere considerate come raccomandate [B, A per i regimi con NNRTI].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Orell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, WalmsleyS, Falcò V, Man CY, Aylott A, Buchanan AM, Wynne B, Vavro C, Aboud M, Smith KY. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomized, open-label, non-inferiority phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2017; doi 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
2. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9835): 2429-2438.
3. Eron J, Orkin C, Gallant J, Molina J-M, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Jerorwski J, Opsomer M, on behalf of the AMBER study group. Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. EACS 2017; abstract PS 8/2.
4. Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky LT, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. HIV Med 2014; 15(1): 57-62.
5. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, Towner W, Wilkins E, Ebrahimi R, Porter D, White K, Walker I, Chuck S, De-Oertel S, Fralich T. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS. 2014; 28(7): 989-97.
6. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69: 439-445.
7. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, Tashima K, Arribas JR, Rashbaum B, Cheret A, Brunetta J, Mussini C, Tebas P, Sax PE, Cheng A, Zhong L, Callebaut C, Das M, Fordyce M; GS-US-2,92-01040111 and Study Team. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 72(1): 58-64.
8. Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther* 2014; 3: 1–17.
9. Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, Medaglia M, Murachelli S, Rizzardini G. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV infected patients: an update of Italian guidelines. ClinicoEcon Outcomes Res 2013; 5: 489–496.
10. Engsig FN, Gerstoft J, Hellenberg M, Nielsen LN, Kronborg G, Mathiesen LR, Obel N. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. JAIDS 2014; 66(49: 407-413.
11. Taneja C, Juday T, Gertzog L, Edelsberg J, Corell T, Hebden T, Oster G. Adherence and persistence with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral regimens. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(15): 2111–2118.
12. Fabbiani M, Zaccarelli M, Latini A, Sterrantino G, D'Ettorre G, Grima P, Mondi A, Rossetti B, Borchi B, Giuliani M, Antinori A, De Luca A, Di Giambenedetto S. Reduced risk of Efavirenz Discontinuation in Naïve Patients Starting First-Line Antiretroviral Therapy with Single Tablet versus dual Tablet Regimen. HIV Med. 2016;17(5):385-9.
13. Brunetta J, Moreno Guillen S, Antinori A, Yeni P, Wade B, Johnson M, Shalit P, Ebrahimi R, Johnson B, Walker I, De-Oertel S. Patient-reported outcomes after switch to a single-tablet regimen of rilpivirine, emtricitabine and tenofovir DF in HIV-1-positive, virologically suppressed individuals: additional findings from a randomized, open-label, 48-week trial. Patient 2015; 8(3): 257-267.
14. Colombo GL, Di Matteo S, Maggiolo F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of a single-tablet regimen. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 59-68.
15. Homar F, Lozano V, Martinez-Gomez J. Oyaguez I, Pareja A, Payeras A, Serrano J, Carratalà C, Casado MA. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. Health Econ Rev 2012; 2: 16-25.

Quesito clinico - La Dual Therapy (ossia due principi antiretrovirali attivi) (2D) è un'opzione terapeutica efficace alla pari della ART con tre principi antiretrovirali attivi (3D) nel paziente HIV+ naïve?

Statement – La Dual Therapy (2D) non può essere considerata al momento un'opzione terapeutica efficace alla pari della ART con tre principi attivi (3D) e non è quindi raccomandata per l'inizio della terapia nel paziente HIV-positivo naïve [AI].

In pazienti naive alla ART sono stati completati 4 trials randomizzati di confronto tra 2D e 3D e 2 studi prospettici mono braccio di 2D.

Lo studio NEAT001 ha confrontato in aperto una terapia 3D con TDF/FTC+DRV/r 800/100 mg QD versus una terapia 2D con DRV/r 800/100 mg qd + raltegravir 400 mg BID in 805 pazienti. Nei confronti dell'endpoint primario dello studio, un fallimento terapeutico composito dato da fallimento virologico o modifica terapeutica o progressione clinica/decesso entro le 96 settimane, questa 2D ha mostrato una efficacia non-inferiore rispetto alla 3D [1]. Il tempo al raggiungimento della soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/mL) è risultato inferiore nel braccio 2D. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti con HIV RNA >100.000 copie/mL e CD4 < 200 al basale, la 2D è risultata inferiore alla 3D. La proporzione di eventi avversi severi e di eventi avversi di grado 3-4 che hanno reso necessaria una modifica del trattamento non differivano tra i due gruppi. La eGFR a 96 settimane era aumentata nel braccio 2D e leggermente ridotta nel 3D, con una differenza significativa tra gruppi. Nel braccio 2D è stato osservato un maggior incremento di colesterolo totale, HDL ed LDL, senza che vi fossero differenze significative nel rapporto colesterolo tot/HDL e nei trigliceridi. Tra i pazienti in fallimento virologico nel braccio in 2D sono state riscontrate resistenze maggiori nel 30% dei casi, e queste riguardavano specialmente gli inibitori dell'integrasi mentre nel braccio 3D non sono state osservate resistenze. Le resistenze agli INSTI erano molto più frequenti nei pazienti che presentavano viremie basali >100.000 copie/mL [2]. Nel sottostudio osseo, il regime 2D ha mostrato una minore perdita di BMD rispetto al regime 3D [3]. L'insieme di tali dati supporta l'utilizzo di DRV/r+RAL come regime alternativo per l'inizio della terapia nei pazienti in cui sia controindicato contemporaneamente l'impiego di TDF, TAF e ABC.
Nello studio Gardel, 426 pazienti sono stati randomizzati 1:1 ad assumere in aperto un regime 3D con LPV/r + 2 NRTI (54% AZT/3TC, 37% TDF/FTC, 9% ABC/3TC) oppure un regime 2D con LPV/r + 3TC 150 mg bid. Questo regime 2D ha presentato una efficacia non inferiore rispetto al regime di confronto, anche nel sottogruppo con carica virale >100.000 copie/mL [4]. Una percentuale maggiore di pazienti in 3D ha presentato eventi avversi correlati ai farmaci antiretrovirali o ha interrotto il trattamento a causa di essi. L'interpretazione di tale risultato è limitata dal fatto che la maggior parte dei pazienti nel braccio di controllo assumeva un regime oggi considerato subottimale (LPV/r + AZT/3TC). L'utilità di tale regime di 2D è ulteriormente limitata dal fatto che LPV/r non è più considerato farmaco raccomandato a causa della sua tossicità.
Nello studio Modern, 797 pazienti con virus R5-tropico sono stati randomizzati in aperto a ricevere TDF/FTC oppure maraviroc 150 mg qd, ciascuno con DRV/r 800/100 mg qd. Lo studio è stato interrotto a causa di un eccesso di fallimenti virologici nel braccio con maraviroc: l'efficacia virologica era inferiore in tutti i sottogruppi analizzati, benché al fallimento nessun paziente mostrasse una modifica del tropismo virale o una perdita di suscettibilità ai farmaci in studio. L'analisi di aderenza e qualità della vita non ha mostrato differenze significative tra gruppi [5]. Il braccio in 2D mostrava migliori parametri di eGFR ed una minore riduzione della BMD dell'anca rispetto al braccio 3D a 48 settimane.
Lo studio ANDES, randomizzato 1:1, di confronto in aperto tra TDF/FTC e 3TC, ciascuno associato a DRV/r, ha completato la fase pilota su 145 pazienti, dopo che le percentuali di successo virologico a 24 settimane (HIV RNA <400 copie/mL) non risultavano diverse tra i due bracci, anche nei pazienti con viremia >100.000 copie/mL [6]. E' stata intrapresa la seconda fase dello studio che prevede un disegno di non-inferiorità sull'endpoint a 48 settimane di HIV RNA <50 copie/mL.
Nell studio pilota a braccio singolo Paddle, 20 pazienti con HIV RNA <100.000 copie/mL sono stati trattati con dolutegravir 50 mg qd + 3TC 300 mg qd. Un singolo paziente ha presentato fallimento virologico alla settimana 36 con successive ri-soppressione alla settimana 48 senza modificare il trattamento [7].
Nello studio a singolo braccio ACTG A5353, 120 pazienti con HIV RNA <500.000 copie/mL sono stati trattati con dolutegravir e lamivudina. Il successo virologico a 48 settimane è stato raggiunto nel 90% dei casi. Si sono verificati 3 fallimenti virologici definiti da protocollo: 1 di questi ha selezionato M184V e R263R/K [8].
In sintesi un solo regime di 2D (DRV/r + raltegravir) presenta ad oggi dati convincenti di confronto con un regime 3D standard nei pazienti naïve. Tuttavia anche tale regime presenta delle limitazioni rilevanti: una minore efficacia nei pazienti con CD4<200 e HIV RNA >100.000 copie/mL, la selezione di resistenze agli INSTI al fallimento (specie nei pazienti con viremia basale >100.000 copie/mL) e la asimmetria della somministrazione dei farmaci, che si associa a minore aderenza, lo rendono utilizzabile solo in situazioni particolari, quando esistono controindicazioni alla somministrazione di regimi contenenti abacavir, TDF o TAF.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2014 Nov 29;384(9958):1942-51.
2. Lambert-Niclot S, George EC, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. J Antimicrob Chemother. 2016 Apr;71(4):1056-62.
3. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. Lancet HIV. 2015 Nov;2(11):e464-73.
4. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-

inferiority GARDEL trial. Lancet Infect Dis. 2014 Jul;14(7):572-80.
5. Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, et al. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. AIDS. 2016 May 15;30(8):1229-38.
6. Sued O, Figueroa MI, Gun A, et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 24 results of the randomized ANDES study. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract MOAB0106LB.
7. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. J Int AIDS Soc. 2017 May 9;20(1):21678.]
8. Taiwo BO, Zheng L, Nyaku AN, et al. ACTG A5353: a pilot study of dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract MOAB0107LB.

Quesito clinico - L'aggiunta di un quarto farmaco ad una ART composta da almeno tre principi antiretrovirali attivi (4D), offre vantaggi in termini di efficacia terapeutica nel trattamento di pazienti HIV+ naïve con infezione cronica e con carica virale > 500.000 cp/mL?

Statement – L'aggiunta di un quarto farmaco non offre vantaggi documentati rispetto a una ART con tre principi attivi e non è quindi raccomandata per l'inizio della terapia nel paziente con infezione cronica [AI].

In uno studio osservazionale della coorte ATHENA in pazienti naive con carica virale >500.000 copie/mL (n=675) che iniziavano la prima terapia tra il 2001 ed il 2011 il trattamento con 3 (n=550) o con 4 farmaci (n=125) non ha documentato efficacia differente [1].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Grijsen ML, Holman R, Gras L, et al. No advantage of quadruple- or triple-class antiretroviral therapy as initial treatment in patients with very high viraemia. Antivir Ther. 2012;17(8):1609-13.

Quesito clinico - L'aggiunta di almeno un'ulteriore molecola alla 'ART tradizionale' a tre farmaci offre vantaggi in termini di efficacia virologica nel trattamento dell'infezione acuta da HIV?

Statement – Nell'infezione acuta l'inizio della terapia antiretrovirale con un regime a più di 3 farmaci non offre vantaggi in termini di efficacia virologica [AI]; tuttavia un regime a più di tre farmaci che contenga un IP potenziato e un INSTI può dare vantaggi sia in termini di elevata barriera genetica e di decay virale rapido [BIII].

Uno studio in aperto ha confrontato ART tradizionale (EFV+TDF/FTC) con una ART a 5 farmaci (ART tradizionale + maraviroc e raltegravir) in pazienti con infezione acuta da HIV. Non sono state osservate differenze negli esiti virologici e neurologici tra i due gruppi [1,2].
Uno studio randomizzato in pazienti con infezione precoce (<6 mesi) ha confrontato in 30 pazienti l'effetto di una terapia standard (TDF/FTC + LPV/r) o intensificata (+maraviroc e raltegravir), sulla dimensione del reservoir (HIV DNA a 48 settimane) senza osservare significative differenze tra i due gruppi [3], nonostante un iniziale più rapido decadimento dell'HIV RNA plasmatico nel gruppo a 5 farmaci. Un altro studio ha analizzato 90 pazienti con infezione acuta (WB incompleto e HIV RNA positivo), randomizzati 1:1 al trattamento con 3 farmaci (TDF/FTC+DRV/r) o 5 farmaci (+raltegravir e maraviroc). A 24 mesi, le quantità di HIV-DNA nei due gruppi erano simili nei due gruppi, che presentavano percentuali di eventi avversi simili [4]. Un altro studio randomizzato precedente ha confrontato un approccio a 3 o a 5 farmaci (con maraviroc e raltegravir) in 34 pazienti con infezione acuta, senza mostrare, dopo 96 settimane, un maggiore beneficio della terapia a 5 farmaci su HIV RNA (anche con tecniche ultrasensibili) e reservoir virale (HIV DNA totale, HIV RNA cellulare e virus inducibile) [5]. Non esistono studi di confronto tra 4 e 3 farmaci nell'infezione acuta. Il trattamento con 5 farmaci non ha mostrato benefici nei confronti del trattamento con 3 farmaci contenente 2 NRTI + boosted IP o NNRTI. L'unico beneficio osservato è stata un più rapido abbattimento della viremia nei trattamenti a 5 farmaci che è tuttavia attribuibile all'impiego dell'inibitore dell'integrasi più che al regime a più farmaci di per se. Quindi, nell'infezione acuta, una terapia a 4 farmaci può consentire di usufruire dei vantaggi di un INSTI (decay virale rapido, inibizione dell'integrazione virale in fase precoce) e di un IP potenziato (barriera genetica elevata, nella necessità di iniziare la terapia in assenza del risultato del test di resistenza).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Crowell TA, Phanuphak N, Pinyakorn S, et al. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. AIDS. 2016 Jul 31;30(12):1943-50.
2. Valcour VG, Spudich SS, Sailasuta N, et al. Neurological Response to cART vs. cART plus Integrase Inhibitor and CCR5 Antagonist Initiated during Acute HIV. PLoS One. 2015 Nov 10;10(11):e0142600.
3. Ostrowski M, Benko E, Yue FY, et al. Intensifying Antiretroviral Therapy With Raltegravir and Maraviroc During Early Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Does Not Accelerate HIV Reservoir Reduction. Open Forum Infect Dis. 2015 Sep 22;2(4):ofv138.
4. Chéret A, Nembot G, Mélard A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Infectous Diseases 2015; 15,(4), 387-396.

5. Markowitz M, Evering TH, Garmon D et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66:140–7.

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

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

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Regimi raccomandati		
TDF/FTC+RAL	[AI]	[1,2,3,7]
TAF/FTC+RAL	[AII]	[1,2,3,7]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]	[11]
TDF/FTC+DTG	[AI]	[7,8]
TAF/FTC+DTG	[AII]	[7,8]
ABC/3TC+DTG oppure ABC/3TC/DTG	[AI]	[7,8]
TDF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/µL)	[AI]	[32,36]
TAF/FTC/RPV (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/µL)	[AII]	[32,36]
Regimi raccomandati in particolari condizioni		
TAF/FTC+ATV+r o TAF/FTC+DRV+r * (in caso di condizioni non favorenti l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[2,8,13,25]
TAF/FTC+ATV/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI o TAF/FTC/DRV/COBI* (in caso di condizioni non favorenti l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[26,27]
• I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI. • ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m^2. Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR $\geq$ 30 ml/min • TAF/FTC utilizzabile con eGFR $\geq$ 30 ml/min. • * TDF/FTC può sostituire TAF/FTC in associazione a PI boosterati [AII] solo in caso di interazioni che limitino l'utilizzo di TAF (terapia TBC) o in gravidanza. In tutte le altre condizioni l'associazione è considerata alternativa [BI]. • DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. • RAL va utilizzato preferibilmente al dosaggio di 1200 mg QD (due compresse da 600 mg in unica somministrazione) o in alternativa a quello di 400 mg BID. • Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente. • Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA > 100.000 copie/mL. TAF/FTC/RPV utilizzabile con eGFR $\geq$ 30 ml/min • I regimi contenenti TAF o COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. "/" = co-formulato; "+"= non co-formulato.		

Tabella 2b - Regimi alternativi. I regimi alternativi sono da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili (fare riferimento ai singoli paragrafi sui terzi farmaci o al paragrafo Dual, ove appropriato, per le referenze).

REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
TDF/FTC/EFV oppure TDF/FTC+ EFV	[BI]	[1,3,32-34,36]
TAF/FTC+EFV	[BII]	[1,3,32-34,36]
ABC/3TC+DRV+r	[BII]	[8]
ABC/3TC+DRV/COBI	[BIII]	[8]
ABC/3TC+RAL	[BII]	[3,7]
DRV+r+RAL (se T CD4+ > 200 cellule/µL; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 cp/mL)	[BI]	[1-3]
• I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI. • Il dosaggio standard di EFV è di 600 mg QD. In associazione con TDF/FTC il dosaggio *off label* di 400 mg QD ha mostrato la non inferiorità rispetto al dosaggio standard. • ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. • RAL va utilizzato preferibilmente al dosaggio di 1200 mg QD (due compresse da 600 mg in unica somministrazione) o in alternativa a quello di 400 mg BID. • COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m^2. Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. • I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza. "/" = co-formulato; "+"= non co-formulato;"r"=RTV come booster.		

Le evidenze da Trial Clinici Randomizzati (RCT) che costituiscono la base della forza della raccomandazione e del livello dell'evidenza, nonché i vantaggi e gli svantaggi dei farmaci e delle combinazioni dei regimi raccomandati in base ai dati di tollerabilità e tossicità, interazioni farmacologiche, formulazione e posologia, costo, sono riportati nelle Tabella 3 e 4.

Tabella 3 - Evidenze da trial clinici randomizzati (RCT), vantaggi e svantaggi dei componenti della terapia antiretrovirale raccomandata come terapia di prima linea (fare riferimento ai singoli paragrafi per le referenze).

Classe di ARV	Farmaco(i)	Evidenza di efficacia da RCT	Vantaggi	Svantaggi
N(t)RTI (due farmaci come *backbone*)	**ABC/3TC**	• Sperimentato in studi di confronto verso TDF/FTC solo in associazione con EFV, ATV/r, DTG. • Inferiore a TDF/FTC quando associato a ATV/r e EFV in pazienti con HIV-RNA al basale ≥ 100.000 cp/mL [3,4,8]. • Confrontabile a TDF/FTC, in associazione a RAL e DRV/r solo in sottogruppi di RCT. • Dati limitati per l'associazione con RPV . • Efficacia superiore a TDF/FTC (combinato a EFV) quando associato a DTG [12].	• Assunzione QD. • Co-formulato, in STR con DTG. • Da assumersi con o senza cibo. • Non evidenza di nefrotossicità [6,8]. • ABC e 3TC disponibili, coformulatie, anche come farmaci generici (ma con più elevato numero di compresse/die). • Non richiede adeguamento posologico con insufficienza renale	• ABC, causa rischio HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701. • ABC è stato associato a eventi CVD in alcuni studi osservazionali. Tali dati non sono stati confermati in altri studi e meta-analisi da RCT.
	TDF/FTC	• Sperimentato come standard NRTI backbone con tutti i regimi raccomandati. • Unico NRTI backbone raccomandato in associazione a RPV e EVG/COBI. • Efficacia superiore ad ABC/3TC in associazione a EFV e ATV/r con viremie al basale >100.000 cp/mL[3,4,8].	• Assunzione QD. • Disponibile in co-formulazione, e in STR con EFV, RPV, EVG/COBI. • Da assumersi con o senza cibo. • Attivo contro HBV. Raccomandato in caso di pazienti HIV/HBV coinfetti rispetto al solo 3TC.	• Associato a un più elevato rischio di insufficienza renale e di disfunzione tubulare renale. L'associazione con PI/r e COBI può aumentare tale rischio. • Più elevato rischio di riduzione della BMD che con ABC /3TC [7].
	TAF/FTC	• Sperimentato con EVG/COBI (in STR) e con DRV/COBI (in STR) con efficacia non inferiore a TDF/FTC [16, 18]. • Sperimentato con RPV (in STR) ma solo in switch (non inferiore a TDF/FTC) [19]. • Sperimentato come TAF/FTC co-formulato associato ad altro terzo farmaco (efavirenz, ATV/r) ma solo in studi di switch [20].	• Assunzione QD. • Disponibile in STR con EVG/COBI, DRV/cobi e RPV ed in backbone co-formulato • Da assumersi con o senza cibo. • Attivo contro HBV. Raccomandato in caso di pazienti HIV/HBV coinfetti rispetto al solo 3TC. • Tossicità renale ed ossea inferiore rispetto a TDF/FTC. • Può essere assunto con insufficienza renale fino a eGFR 30 ml/min senza adeguamento posologico	• Non sperimentato con eGFR < 30 ml/min • Rispetto a TDF/FTC maggiore incremento dei lipidi ematici.
NNRTI	**RPV**	• Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC. Dati limitati in associazione ad ABC/3TC. • Sperimentato in studi di confronto solo verso EFV. • Non-inferiore a EFV (campione intero in studio), ma inferiore a EFV nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL, con un più elevato rischio di resistenza [30,32,33,35,36]. • In STR con TDF/FTC, non-inferiore a EFV nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL, e superiore in quelli con viremia al basale < 100.000 cp/mL [34,37]. • Approvato per l'uso nel naïve solo in pazienti con viremia al basale < 100.000 cp/mL e non raccomandato se T CD4+ <200 c/µL a causa di più	• Assunzione QD. • Co-formulato con TDF/FTC e con TAF/FTC. • Buona tollerabilità rispetto alla maggior parte degli altri farmaci anchor. • Minori effetti neuropsichiatrici (vertigine, disturbi del sonno), rash cutaneo e dislipidemia rispetto a EFV [32-36,38].	• Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a EFV [30,32,33,35,36]. Controindicato In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non agli NNRTI. • Possibili interazioni farmacologiche (substrato di CYP3A). • Da assumersi con cibo. • Controindicato con l'utilizzo di inibitori di pompa protonica e da usare con cautela con H2 antagonisti. • Utilizzare con cautela quando co-somministrato con farmaci che hanno un rischio di aritmia tipo "torsione di punta".

		alta percentuale di fallimenti virologici e resistenza.		
INI	**RAL**	• Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto RPV e EVG/COBI. • Superiore a EFV nell'osservazione prolungata (non-inferiore all'end point primario a 48 settimane) [1]. • Equivalente ad ATV/r e DRV/r (superiore a entrambi nell'end point combinato di efficacia e tollerabilità) [2]. • Non-inferiore a DTG (intera popolazione in studio), ma inferiore nell'osservazione prolungata (96 settimane) nei pazienti con viremia al basale > 100.000 cp/mL [28].	• Assunzione QD • Miglior profilo di dislipidemia rispetto a PI/r ed EFV [1]. • Minor rischio di riduzione di BMD rispetto ad ATV/r e DRV/r (se associato a TDF). • Da assumersi con o senza cibo. • Nessuna interazione CYP3A4-dipendenti. • Esperienza clinica prolungata.	• Non disponibile co-formulato con altri ARV. • Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC. Dati in associazione ad ABC/3TC in un solo RCT [7]. • Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a IP/r o DTG [2,7]. • Riportato un aumento del rischio di elevate creatininchinasi, miopatia e rabdomiolisi. • Rari casi di reazioni di ipersensibilità (compreso la sindrome di SJ). • Antiacidi contenenti metalli possono diminuirne l'assorbimento. Non somministrare assieme ad antiacidi contenenti cationi polivalenti (es.: Al+++, Mg++). Somministrare con antiacidi contenenti CaCO3.
INI	**EVG/COBI**	• Sperimentato in studi di confronto solo verso EFV e ATV/r. • Efficacia non-inferiore a EFV [3] e ATV/r (associati a TDF/FTC) [4]. • Efficacia superiore a ATV/r (associato a TDF/FTC) in donne naïve [5]	• Assunzione QD. • Co-formulato in STR con TDF/FTC e con TAF/FTC • Miglior profilo di dislipidemia rispetto a EFV e ATV/r (associati a TDF/FTC) [3,4].	• Disponibile solo in associazione a TDF/FTC. • Non impiegabile con CrCl<70 ml/min • Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a IP/r o DTG [3,4]. • Da non utilizzare in pazienti con e-GFR <70 mL/min. • Aumentato rischio di insufficienza renale e di tubulopatia renale prossimale [3,4]. • COBI inibisce la secrezione tubulare attiva della creatinina e può aumentare creatinina sierica ed e-GFR, senza ridurre la funzione glomerulare. • COBI è un potente inibitore del CYP3A4: possibili interazioni significative con i substrati di CYP3A. • L'assorbimento orale può essere ridotto se co-somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti (es.: Al+++, Mg++). • Da assumersi con cibo.
	DTG	• Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. • Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto RPV, e EVG/COBI. • Efficacia superiore a EFV e DRV/r e ATV/r (nelle donne). (all'end-point primario a 48 settimane) [8] • Non-inferiore a RAL (intera popolazione in studio), ma superiore nell'osservazione prolungata (96 settimane) nei pazienti con viremia al basale >100.000 cp/mL [7]. • Dimostrata efficacia virologica indipendentemente dall'associazione con TDF/FTC o ABC/3TC e dal livello di HIV-RNA al basale.	• Assunzione QD. • Co-formulato in STR con ABC/3TC. • Minor resistenza al fallimento rispetto a NNRTI e altri INI, confrontabile con IP/r [7]. • Buona tollerabilità rispetto alla maggior parte degli altri farmaci anchor. • Miglior profilo di dislipidemia rispetto a EFV e DRV/r [8]. • Da assumersi con o senza cibo. • Nessuna interazione CYP3A4-dipendenti.	• Inibisce la secrezione renale tubulare della creatinina e può aumentare creatinina sierica ed e-GFR, senza ridurre la funzione glomerulare. • L'assorbimento orale può essere ridotto se co-somministrato con prodotti contenenti cationi polivalenti (es.: Al+++, Ca++, o antiacidi contenenti Mg++, o compresse multivitaminiche contenenti minerali). • Substrato UGB: possibili interazioni.

Tabella 4 - Evidenze da trial clinici randomizzati (RCT), vantaggi e svantaggi dei componenti della terapia antiretrovirale - farmaci alternativi (fare riferimento ai singoli paragrafi per le referenze).

Classe di ARV	Farmaco(i)	Evidenza di efficacia da RCT	Vantaggi	Svantaggi
NNRTI	**EFV**	• Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. • Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto DRV/r. • Non-inferiore a RPV, ATV/r, EVG/COBI [30,32,33,35,36]. • Superiore a RPV (non STR) se viremia al basale >100.000 c/mL	• Assunzione QD. • Co-formulato con TDF/FTC). • Esperienza clinica prolungata. • Disponibile in formulazione generica. • Non associato a rischio cardiovascolare	• Maggior rischio di resistenza al fallimento rispetto a IP/r e DTG [13,27]. Controindicato In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non agli NNRTI. • Associato a un più elevato rischio di malformazioni fetali (difetti tubo neurale) nelle prime 6 settimane di gravidanza , ma studi e meta-analisi recenti hanno stimato tale rischio non superiore a quello di altri farmaci ARV .

		[30]. • Inferiore a RAL nell'osservazione prolungata (non-inferiore all'end point primario a 48 settimane) [1]. Inferiore a DTG (a 48 settimane) .		• Effetti neurologici e psichiatrici (vertigini e disturbi del sonno) prevalentemente nei primi mesi di trattamento, con possibile persistenza a lungo termine [64]. • Associato a depressione (dato non confermato in tutti gli studi), e a un più elevato rischio di tendenze suicidarie in re-analisi da RCT (non confermato da dati di farmacovigilanza) . • Maggior rischio di dislipidemia rispetto a RPV e INI [1,30,32-34,35,36]. • Maggior rischio di rash cutaneo rispetto ad altri farmaci anchor INI [1,30,32-34,35,36]. • Possibili interazioni farmacologiche (substrato e induttore di CYP3A4). • Da assumersi a stomaco vuoto (il cibo ne aumenta l'assorbimento e le tossicità collegate) e preferibilmente prima di dormire.
IP/r	**ATV/r**	• Sperimentato sia in associazione a TDF/FTC che ad ABC/3TC. • Sperimentato in studi di confronto verso tutti gli altri farmaci anchor raccomandati, eccetto RPV e DTG. • Non-inferiore a EFV e a EVG/COBI [4.13]. • Equivalente a DRV/r e RAL [2]. • Inferiore nelle donne a EVG/COBI e a ABC/3TC/DTG [5,9].	• Assunzione QD. • Minor rischio di resistenza al fallimento rispetto a NNRTI, EVG/COBI, RAL [2,4,13]. • Esperienza clinica prolungata. • Disponibile co-formulato con COBI. • Non associato a rischio cardiovascolare	• Non disponibile co-formulato con altri ARV. • Iperbilirubinemia indiretta e ittero. • Effetti collaterali gastro-intestinali (GI). • Più elevato rischio di interruzione per eventi avversi (iperbilirubinemia indiretta, GI) rispetto a DRV/r e RAL [2]. • Aumentato rischio di litiasi renale e colelitiasi • Aumentato rischio di insufficienza renale e di tubulopatia renale prossimale (se associato a TDF) [4,24]. • Maggior rischio di dislipidemia rispetto a RAL ed EVG/COBI [2,4]. • Maggior rischio di riduzione della BMD rispetto a RAL (se associato a TDF) • La combinazione con inibitori di pompa protonica e H2 antagonisti può ridurre l'assorbimento di ATV/r. • Da assumersi con cibo. Possibili interazioni farmacologiche (inibitore di CYP3A). Inferiore a EVG/COBI nelle donne in associazione con TDF/FTC.
	DRV/r	• Sperimentato prevalentemente in associazione a TDF/FTC o TAF/FTC (con cobicistat, in fase II) [28] Dati in associazione ad ABC/3TC in un solo RCT. • Sperimentato in studi di confronto solo verso ATV/r, RAL e DTG. Non studi comparativi verso NNRTI. • Equivalente ad ATV/r e RAL [11]. • Inferiore a DTG (all'end point primario a 48 settimane) [8].	• Assunzione QD. • Minor rischio di resistenza al fallimento rispetto a NNRTI e INI (non DTG) [2]. • Minor rischio di interruzione per eventi avversi (iperbilirubinemia indiretta, GI) rispetto ad ATV/r [2]. • Disponibile co-formulato con FTC/TAF e con cobi.	• Rash cutaneo più frequente che con altri IP/r • Effetti collaterali gastrointestinali. • Maggior rischio di dislipidemia e di riduzione della BMD rispetto a RAL (se associato a TDF). • Da assumersi con cibo. • Inibitore del CYP3A4 e substrati: possibili interazioni.

OTTIMIZZAZIONE

Il limite delle terapie antiretrovirali di combinazione (ART) attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve quindi essere continuato a tempo indefinito ed è probabile che, per motivi differenti (tossicità, invecchiamento, comorbilità, prevenzione di danni d'organo, interazioni farmacologiche, ridotta aderenza), nel corso degli anni si rendano opportune modifiche al regime in atto, anche in assenza di fallimento virologico.

Il termine *ottimizzazione della ART* è utilizzato in queste linee guida per indicare strategie finalizzate alla miglior salute psico-fisica del paziente, attraverso modifiche al regime terapeutico in atto, con finalità differenti, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL).

Le principali finalità di un'ottimizzazione terapeutica sono:

- Ovviare a una tossicità in atto (switch reattivo);
- Prevenire una tossicità prevedibile (switch preventivo o proattivo);
- Favorire l'aderenza attraverso una riduzione in sicurezza del numero di compresse o di dosi;
- Ovviare a interazioni farmacologiche sfavorevoli.

A volte non è possibile definire a priori come modificare un regime in presenza di tossicità o di interazioni farmacologiche: in questi casi il curante dovrà valutare caso per caso le modifiche da apportare, tenendo presente che devono essere sempre accuratamente valutati, bilanciati e discussi con i pazienti i potenziali rischi e i benefici degli schemi di trattamento alternativi al regime in atto. Gli schemi terapeutici di seguito elencati dovranno rappresentare comunque la cornice di riferimento e ogni modifica del regime deve sempre avere le seguenti priorità:

- Mantenere la soppressione virologica;
- Garantire con ragionevole certezza che i potenziali benefici per il paziente siano superiori ai potenziali rischi (lo switch deve essere infine un vantaggio per il singolo paziente).

L'attenzione a queste due priorità dovrebbe essere estrema in caso di switch preventivo o finalizzato alla riduzione delle dosi/compresse.

In generale, è anche necessario tenere presente che dalla maggior parte degli studi clinici di switch sono stati esclusi pazienti con precedenti fallimenti virologici o documentata presenza di farmacoresistenze: prima di modificare il regime in atto è quindi necessaria un'attenta revisione della storia terapeutica e della cartella clinica, con particolare attenzione ai precedenti fallimenti (anche a regimi subottimali con NRTI) e ai risultati dei precedenti test di farmacoresistenza; soprattutto, dovrà essere posta estrema attenzione al contesto clinico in cui si propone al/la paziente lo switch da un regime ad alta barriera genetica a un regime a bassa barriera genetica.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 principi attivi (d'ora in poi anche 'farmaci') con più compresse, il passaggio a regimi che contemplano ART a 3 farmaci in una singola compressa, può migliorare la durata della risposta virologica, l'aderenza e/o la qualità della vita?

Introduzione

Il termine STR (single tablet regimen) definisce una combinazione a dose fissa (FDC, fixed dose combination), in una singola compressa, di un regime antiretrovirale completo, in alternativa a MDR (multiple tablet regimen) che indica regimi di terapia a più compresse.
La riduzione massima della terapia permette un ottimo adattamento a qualsiasi stile di vita, in quanto tutta la terapia può assunta in una singola compressa quotidiana e risponde alla preferenza della maggior parte dei pazienti (1-3)
STR attuali includono 2 NRTI più un terzo farmaco della classe degli NNRTI (EFV o RPV), PI boosted (DRV/COBI) o INSTI (EVG/COBI o DTG). E' in corso di approvazione EMA anche una STR basata sulla combinazione di due farmaci, 1 NNRTI (RPV) più 1 INSTI (DTG).
Sono attualmente disponibili STR che includono un terzo farmaco per ognuna delle tre classi che possono essere associate a un backbone nucleosidico.
STR consigliati secondo le indicazioni dei trial clinici randomizzati includono:

- STR con NNRTI: RPV/FTC/TDF o RPV/FTC/TAF;
- STR con PI boosted: DRV/COBI/FTC/TAF;
- STR con inibitori dell'integrasi: EVG/COBI/FTC/TDF, EVG/COBI/FTC/TAF, DTG/3TC/ABC, DTG/RPV.

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITÀ)	CAVEAT
Pazienti in soppressione virologica con terapie con 3 farmaci e pillole multiple, che includono 2 NRTI più NVP o EFV o 2 NRTI più PI/r.	Semplificazione a regimi a STR a 3 farmaci	[BII]	Valutazione aderenza/qualità di vita con regimi con 3 farmaci e pillole multiple; studi osservazionali [1-5]	Aderenza superiore in STR a confronto con MTR Miglioramento dell'aderenza dopo switch a STR Miglioramento della qualità della vita dopo switch a STR Miglioramento della soddisfazione del paziente dopo switch a STR	Risultati evidenziati solo in studi osservazionali.
	Semplificazione da PI/r più 2 NRTI a **RPV/FTC/TDF** STR (a)	[AI]	Studio **SPIRIT:** studio randomizzato aperto due bracci: braccio 1 (317): switch a RPV/FTC/TDF	Non inferiorità nel mantenimento dell'efficacia virologica dimostrato a 24 settimane 94% successo con RPV vs.90% con PI/r	Lieve riduzione di eGFR

			Braccio 2 (159): prosecuzione PI/r per 24 settimane, poi switch a RPV/FTC/TDF [6-8]	Basso impatto della resistenza preesistente sull'efficacia di RPV Miglioramento della convenience Minor numero di sintomi quali astenia, perdita di memoria, cefalea e depressione dopo switch a RPV. Altri effetti: Miglioramento assetto lipidico Riduzione dei sintomi gastro intestinali Aderenza: non valutata Riduzione dei costi Aderenza non valutata	
	Semplificazione da regimi contenenti NNRTI o regimi contenenti PI/r a **EVG/COBI/FTC/TDF** STR	[AI]	Studio **STRATEGY-NNRTI** Studio randomizzato 2 bracci: braccio 1 (290): switch da tripla terapia con NNRTI a EVG/COBI/FTC/TDF braccio 2 (143): continua triplice con NNRTI [9] Studio **STRATEGY-PI** Studio randomizzato 2 bracci: braccio 1 (293): switch da tripla terapia con PI/r a EVG/COBI/FTC/TDF braccio 2 (140): continua triplice con PI [10]	A 96 Settimane soppressione virologica più elevata, anche se non significativa, nel braccio di switch da NNRTI: 87% vs. 80% (p=0.12); differenza -6.1% (95%CI: -1.3%, +14.2%). A 96 Settimane ottenuta superiorità nel braccio switch da PI/r l/ 87% di soppressione virologica vs. 70% (p<0.01); differenza 17% (95%CI: 8%, 25%). Miglioramento della convenience Miglioramento dei sintomi neuropsicologici dopo switch da NNRTI; miglioramento della soddisfazione del paziente dopo switch da PI/r Atri effetti: Riduzione dei sintomi gastro enterici Miglioramento assetto lipidico Aderenza: non valutata	Riduzione eGFR
	Semplificazione da regimi a tre farmaci a **DTG/3TC/ABC STR**	[AI]	Studio **STRIIVING** Studio randomizzato 2 bracci: Braccio 1 (275): switch a DTG/3TC/ABC Braccio 2 (278): mantenimento del regime di partenza fino a 24 settimane poi switch a DTG/3TC/ABC [11]	Ottenuta non inferiorità a 24 settimane dopo switch a DTG/3TC/ABC: 85% dopo switch vs. 88%. Miglioramento della convenience Miglioramento della soddisfazione del paziente Aderenza: non valutata	Sintomi neuropsicologici soggettivi nel braccio di switch a DTG (astenia, insonnia, depressione, nausea) Riduzione eGFR
	Semplificazione da triplice terapia a **DRV/COBI/FTC/TAF** STR	[AI]	Studio **EMERALD** Studio randomizzato a 2 bracci braccio 1 (763): switch a DRV/COBI/FTC/TAF braccio 2 (378): continua regime precedente [12]	Ottenuta non inferiorità a 48 settimane dopo switch: 95% di successo virologico dopo switch a DRV/COBI/FTC/TAF vs. 93% Assenza di resistenze osservate dopo fallimento Miglioramento della convenience Altri effetti Miglioramento della BMD dopo switch Miglioramento di	Decremento di eGFR più contenuto rispetto al regime pre-switch.

				eGFR/cistatina. Aderenza: non valutata	
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTCTDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF STR	[AI]	**Studio GS-109** Studio randomizzato open label a due bracci braccio 1 (959): switch a EVG/COBI/FTC/TAF braccio 2 (477): mantenimento di regime contenente TDF [13]	Ottenuta superiorità overall del regime EVG/COBI/FTC/TAF a 96 settimane dopo switch: 93% di successo virologico dopo switch vs. 89%; differenza 4% (IC al 95%: 0.5, 9.0). Ottenuta non inferiorità: nei confronti dei singoli regimi. Miglioramento della convenience Altri effetti: Miglioramento del filtrato glomerulare e della mineralizzazione ossea. Aderenza: non valutata	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch

Statement

1. Il passaggio a un STR può migliorare l'aderenza dei pazienti alla terapia in base ai risultati di diversi studi osservazionali; tuttavia, questo beneficio non è mai stato documentato da studi randomizzati. Inoltre, il passaggio ad alcuni specifici STR può migliorare la qualità della vita e la soddisfazione del paziente.
2. Per i suddetti motivi, lo switch a STR, in ottica di miglioramento di aderenza e qualità della vita, è in generale moderatamente raccomandato [BII].
3. In termini di mantenimento della soppressione virologica, lo switch a specifici STR si è costantemente dimostrato almeno non-inferiore al regime con cui è stato confrontato e in alcuni casi lo switch a specifici STR ha dimostrato superiorità.
4. Condizione per lo switch a STR è che il paziente non abbia archiviate mutazioni di resistenza ai farmaci inclusi nel STR (tutti gli studi citati escludevano all'arruolamento i pazienti con resistenza nota anche a uno solo dei farmaci del regime sperimentale e, perciò, nessun STR è stato mai valutato in pazienti portatori di varianti virali farmaco-resistenti).
5. STR che includono DTG e DRV/c, caratterizzati da alta barriera genetica, forniscono una garanzia nel prevenire resistenze anche nel caso di fallimento virologico o aderenza irregolare [14,15].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Prefer Adherence. 2010 May 13;4:115-25.
2. Raffi F, Yazdanpanah Y, Fagnani F, Laurendeau C, Lafuma A, Gourmelen J. Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2121-8
3. Sterrantino G, Santoro L, Bartolozzi D, Trotta M, Zaccarelli M. Self-reported adherence supports patient preference for the single tablet regimen (STR) in the current cART era. Patient Prefer Adherence. 2012;6:427-33.
4. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E,et al. 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; 24:87-96.
5. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. BMJ Open. 2013;3(8).
6. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomizedtrial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS. 2014;28:335-44.
7. Porter DP, Toma J, Tan Y, et al. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study. HIV Clin Trials. 2016;17:29-37..
8. Brunetta J, Moreno Guillén S, Antinori A, et al. Patient-Reported Outcomes After a Switch to a Single-Tablet Regimen of Rilpivirine, Emtricitabine, and Tenofovir DF in HIV-1-Positive, Virologically Suppressed Individuals: Additional Findings From a Randomized, Open-Label, 48-Week Trial.Patient. 2015;8:257-67.
9. Pozniak A, Flamm J, Antinori A, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. HIV Clin Trials. 2017;18:141-148.
10. Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. HIV Clin Trials. 2017;18:118-125.
11. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther. 2017;22:295-305.
12. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017 Oct 5.
13. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral

regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study.Lancet Infect Dis. 2016;16:43-52.
14. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet HIV. 2015;2:e127-36..
15. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;70:515-9.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci, il passaggio a regimi a 2 farmaci può mantenere la risposta virologica, migliorare la tollerabilità o ridurre la tossicità?

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI)	CAVEAT
Pazienti in terapia con 3 farmaci, con tossicità da ART in atto o potenziale e viremia <50 copie/mL	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci ad ATV/r o (ATV/c) + 3TC o FTC	[AI] per switch da PI con booster, [BI] per switch da altri regimi	Studio **ATLAS-M** (studio di non inferiorità) [1-3] Braccio 1: 2NRTIs+ATV/r (133 pazienti) Braccio 2: 3TC + ATV/r (133 pazienti) follow up: 48 settimane	*Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2= 79.7% vs 89.5%, [differenza: +9.8; 95%CI (+1.2, +18.4)] *Numero di blips virali*: simile *Numero di fallimenti virologici*: simile *Rischio di resistenze*: nessuno per entrambi i bracci *Interruzioni del regime*: maggiore in braccio 1 *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: aumento colesterolo in braccio 2, ratio Ctot/HDL-C simile *Tossicità*: migliore eGFR in braccio 2, tossicità ossea *Aderenza*: simile *Eventi non-AIDS*: simile numero di eventi di grado 3-4. Marcatori di inflammazione/attivazione: simile Livelli di HIV DNA: simile	1. I risultati potrebbero essere diversi da quelli attesi se lo switch avviene da regimi non basati su PI 2. Non consente di ridurre la potenziale tossicità da PI 3. ATV associato a un maggior rischio di insufficienza renale in studi osservazionali (4) 4. Mantiene la presenza di un booster e il potenziale di interazione farmacologiche
			Studio **SALT** (studio di non inferiorità) [5] Braccio 1: 2NRTIs+ATV/r (143 pazienti) Braccio 2: 3TC + ATV/r (143 pazienti) follow up: 48 settimane	*Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = 77% vs 83%, differenza: +6; 95%CI (-6, +13) *Numero di blips virali*: simile *Numero di fallimenti virologici*: simile *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime*: minori in braccio 2 *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: minimo aumento colesterolo. *Tossicità:* simili lipodistrofia, tossicità renale o ossea *Aderenza:* simile *Deficit neurocognitivo*: simile *Eventi non-AIDS*: simile numero di eventi di grado 3-4 ed eventi severi.	
	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + 3TC o FTC	[AI] per switch da PI con booster, [BI] per switch da altri regimi	Studio **DUAL** (studio di non inferiorità) [6] Braccio 1: 2NRTIs+DRV/r (120 pazienti) Braccio 2: 3TC + DRV/r (120 pazienti) follow up: 48 settimane	*Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = 92.7% vs 88.9%, differenza: -3.8; 95%CI (-11, +3.4) *Numero di blips virali:* simile *Numero di fallimenti virologici:* simile *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime:* simile *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: aumento colesterolo in braccio 2, ratio simile *Tossicità*: simile eGFR, *Aderenza*: non riportato Deficit neurocognitivo: non riportato *Eventi non-AIDS*: simile	1. I risultati potrebbero essere diversi da quelli attesi se lo switch avviene da regimi non basati su PI 2. Non modifica la potenziale tossicità da PI 3. DRV associato a un maggior rischio di eventi CV in uno studio osservazionale (7)

					4. Mantiene la presenza di un booster e il potenziale di interazione farmacologica
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RAL	[CI]	Studio **SPARE**, randomizzato [8] Braccio 1: LPV/r + FTC/TDF (30 pazienti) Braccio 2: DRV/r + RAL (28 pazienti) follow up: 48 settimane	End point primario: miglioramento di eGFR > 10% Braccio 1 vs Braccio 2 = 11% vs 25% (p=0.272, 95% CI -0.067, 0.354). Per efficacia virologica (ITT): Braccio 1 vs Braccio 2 = 96.7% vs 85.7%	5. Non migliora eGFR, ma minore β2 microglobulina urinaria in braccio 2. 6. Non potenza adeguata per comparazione di efficacia virologica
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RPV	[CI]	Studio **PROBE**, pilota randomizzato (studio di non inferiorità) [9] Braccio 1: ART (30 pazienti) Braccio 2: DTG + RPV (30 pazienti) follow up: 48 settimane	*Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = *93.4% vs 96.7%, differenza* Braccio 2 vs Braccio 1*: 3.3; 95%CI (-7.5, +13.5)* *Numero di fallimenti virologici: 0* *Rischio di resistenze: 0* *Interruzioni del regime: 0* *Incremento dei CD4+: simile* *Profilo metabolico: simile* *Tossicità: tossicità renale simile, ma minore danno osseo in braccio 2* *Eventi clinici: simile*	7. Proof of concept study. 8. Mantiene il regime con PI
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + 3TC o FTC	[BII]	Studio **ASPIRE**, pilota randomizzato (studio di non inferiorità) [10] Braccio 1: ART (45 pazienti) Braccio 2: DTG + 3TC (44 pazienti) follow up: 48 settimane	*Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis):* *braccio 1 = 88.9%, braccio 2 = 90.9%* *differenza* Braccio 2 vs Braccio 1*: 2.0; 95%CI (-12.6, +16.5)* *Numero di blips virali: 4 vs (1 in braccio 2)* *Numero di fallimenti virologici: 0 vs (1 in braccio 2)* *Rischio di resistenze: 0* *Interruzioni del regime: 0 vs (1 in braccio 2)* *Incremento dei CD4+: simile* *Profilo metabolico: simile per TG e Col* *Tossicità: simile eGFR* *Eventi non-AIDS: simile numero di eventi seri e di grado 3-4*	
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + RPV	[AI]	Studi **SWORD 1 e 2** (studi di non inferiorità) [11-14] Braccio 1: ART (511 pazienti) Braccio 2: RPV + DTG (513 pazienti) follow up: 48 settimane	Risposta virologica (< 50 copie/ml, ITT analysis): braccio 1 = 95%, braccio 2 = 96% differenza aggiustata di Braccio 2 vs Braccio 1: -0.2; 95%CI (-3, +2.5) *Numero di blips virali:* NR *Numero di fallimenti virologici: simile (0* vs 1) *Rischio di resistenze*: simile (0 vs 1) *Interruzioni del regime:* <1% vs 3% *Incremento dei CD4+: simile* *Profilo metabolico:* simile *Tossicità:* minore per tossicità renale ed ossea in braccio 2 (ma simile eGFR stimato con cistatina-C nei due bracci), stesse interruzioni per disturbi su SNC. *Aderenza:* non riportato *Deficit neurocognitivo:* non riportato *Eventi non-AIDS:* simile numero di eventi seri e di grado 3-4 *Parametri infiammatori*: simile *Soddisfazione del paziente e stato di salute*: simili	Da assumere con i pasti

Statement

1. La soppressione virologica in pazienti in terapia efficace con regimi a tre farmaci può essere mantenuta con il cambio verso alcuni regimi a due farmaci con i seguenti livelli di raccomandazione:
    a. DTG + RPV [AI];
    b. ATV/r + 3TC, DRV/r + 3TC [AI per switch da PI con booster, BI per switch da altri regimi;
    c. DRV/r + RAL, DRV/r + RPV [CI];
    d. DTG + 3TC [BII].
2. Pur in assenza di studi randomizzati specifici, ma in ragione della equivalenza delle due coformulazioni, si ritiene che sia ATV/r che DRV/r possono essere sostituiti da ATV/c e DRV/c (rispettivamente) [AIII].
3. Negli studi di switch a DTG + RPV la non inferiorità in termini di mantenimento della soppressione virologica è dimostrata indipendentemente dal regime triplice di provenienza, mentre nello switch a PI/r + 3TC è dimostrata per lo più in caso di provenienza da regimi basati su PI/r (infatti solo il SALT includeva un 33% di pazienti provenienti da NNRTI).
4. I regimi a 2 farmaci hanno in generale documentato una riduzione della tossicità ossea e renale attribuibile a TDF.
5. Rispetto alle altre modalità di switch, quello a DTG + RPV consente di evitare sia la tossicità dovuta a PI che le interazioni farmacologiche dovute all'utilizzo di booster.
6. Pressoché tutti gli studi di switch a duplice terapia riportano un numero di eventi avversi di grado 3 e 4, nonché di eventi avversi severi, simile a quello rilevato nel braccio di confronto (triplice standard).
7. La qualità della vita negli studi di switch a regimi duplici è stata raramente indagata; laddove indagata (negli switch a DTG+RPV), la soddisfazione del paziente e la valutazione dello stato di stato di salute sono risultati simili nei due bracci di terapia [14].
8. Per quanto riguarda lo switch verso una duplice terapia con DRV/r (o DRV/c) + RAL, vi è un solo trial randomizzato, ma confrontato con LPV/r e con end-point primario sulla tossicità renale; tale studio non ha documentato alcun beneficio dello switch su eGFR. Tuttavia, va considerato che un importante studio in pazienti naive [18] ha confermato l'efficacia virologica di questa combinazione rispetto al braccio standard (DRV/r+TDF/FTC), ad esclusione dei pazienti con viremia superiore a 10^5 copie/ml oppure con conta dei CD4+ inferiore a 200 cells/µl, con un beneficio sulla tossicità ossea. Per l'insieme di tali dati questa opzione va considerata come opzionale [CI].
9. Opzioni differenti da quelle indicate in tabella si sono rivelate meno efficaci dei regimi standard di confronto (es. PI/r + maraviroc [studi GUSTA [19] e MARCH [20]] o ATV/r + raltegravir [studio HARNESS (21)] o sono basati su farmaci (es. LPV/r) che non possono più essere consigliati, sia per i potenziali rischi di tossicità a lungo termine, sia per la minor *convenience* (pill burden più elevato, somministrazione BID, peggiore tollerabilità gastro-intestinale), e quindi queste strategie non possono essere raccomandate.
10. Per la combinazione in duplice di DRV/r (o DRV/c) + DTG non vi sono studi di confronto, ma solo casistiche osservazionali [22]. Lo studio randomizzato di switch (studio DUALIS) con questa strategia duplice è in corso [23]. Al momento, questa strategia non può essere raccomandata.

Ulteriori commenti

- Una recente meta-analisi [15] condotta su 4 studi randomizzati di terapia duplice con PI + 3TC (1051 pazienti in totale) ha dimostrato la non inferiorità anche impiegando il più recente e stringente criterio FDA per gli studi di non inferiorità (ossia, non più il tasso di soppressione virologica, ma il tasso di fallimento a 48 settimane dopo lo switch, il cui limite inferiore è fissato a - 4%).
- La combinazione di PI/r + 3TC risponde solo parzialmente alla domanda di riduzione della tossicità del regime perché mantiene il PI/r.
- Nello studio ATLAS-M, per quanto attiene ai marcatori di infiammazione/attivazione [2] e alla evoluzione dei livelli di HIV DNA non vi sono differenze tra i due bracci a confronto [3].
- Nello studio SALT [5] è stato indagato anche l'aspetto neurocognitivo e non sono emerse differenze significative tra i due bracci di terapia.

RIFERIENTI BIBLIOGRAFICI

1. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). J Antimicrob Chemother. 2017;72:1163-1171.
2. Belmonti S, Lombardi F, Lamonica S, et al. Evolution of inflammation, monocyte activation and coagulation markers in the ATLAS-M randomized trial. ICAR 2017, Siena; Poster 40.
3. Lombardi F, Belmonti S, Quiros-Roldan E, et al. Evolution of blood-associated HIV-1 DNA levels after 48 weeks of switching to atazanavir/ritonavir+lamivudine

dual therapy versus continuing triple therapy in the randomized AtLaS-M trial. J Antimicrob Chemother. 2017;72:2055-2059
4. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. Lancet HIV. 2016;3:e23-32
5. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. GESIDA 7011 Study Group. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2015;15:775-84.
6. Pulido F, Ribera E, Lagarde M et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. Clin Infect Dis. 2017 Aug 17
7. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr WM, et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 128LB.
8. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. PLoS ONE. 2013;8:e73639
9. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Serna Ortega PA, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72:46-51.
10. Taiwo BO, Marconi V, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintain HIV-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. Clin Infect Dis. 2017 Dec 26.
11. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1&2: switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks. Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, Washington. Abstract 44LB
12. McComsey G, Gonzalez-Garcia J, Lupo S, et al. Sub-study 202094 of SWORD 1 & SWORD 2: switch from TDF containing regimen to DTG+RPV improves bone mineral density and bone turnover markers over 48 weeks. IAS 2017, Paris. Abstract TUPDB0205LB
13. Orkin C, Llibre JM, Kahl L, et al. Renal, Inflammatory and Bone Biomarkers Following Switch to the DTG + RPV 2-Drug Regimen: The SWORD-1 and SWORD-2 Studies. 16th EACS 2017, Milan; Poster BPD2/10
14. A. Oglesby, Y. Suresh Punekar, K. Angelis, et al. Patient reported outcomes after switching to a 2 Drug Regimen of dolutegravir + rilpivirine: Results from the SWORD-1 and SWORD-2 studies 16th EACS 2017; BPD1/2
15. Perez-Molina JA. Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Dual Therapy with a Boosted Protease Inhibitor Plus Lamivudine for Maintenance of Virological Suppression (Gesida Study 9717). 16th EACS 2017 Abstract PS1/1
16. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). J Antimicrob Chemother. 2017;72:246-253.
17. Gagliardini R, Fabbiani M, Quiros Roldan E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintaining atazanavir/ritonavir + 2 NRTIs in virologically suppressed HIV-infected patients: 96-week data of the ATLAS-M trial. HIV Drug Therapy 2016. Glasgow, October 23-26, 2016. Abstract 0121
18. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2014;384:1942–1951
19. Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, et al. Switch to maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. PLoS One. 2017;12:e0187393.
20. Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, et al. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. Clin Infect Dis. 2016;63:122-32
21. van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, et al. Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71:538-43
22. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis. 2017;17:658.
23. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir (DUALIS) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486133.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci, il passaggio a monoterapia con un PI associato a booster o con DTG può mantenere la risposta virologica, migliorare la tollerabilità o ridurre la tossicità?

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI)	CAVEAT
Pazienti in ART stabile, con viremia <50 copie/mL e tossicità in atto (o a rischio di tossicità) da analoghi nucleosidici	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DRV/r in monoterapia	CI	Studio **MONOI** (studio di non-inferiorità) [1-3] Braccio 1: 2NRTIs+DRV/r (113 pazienti) Braccio 2: DRV/r (112 pazienti) follow up: 48 weeks limite inferiore per non-inferiorità: -10%	*Risposta virologica* (< *400 copie/ml. ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = 92% vs 87.5% [differenza -4.5; 90%CI (-11.2, +2.1)] *Numero di blips virali: maggiore in braccio 2* *Numero di fallimenti virologici: 0 vs 3* *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime:* simile *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: simile, eGFR: NR *Tossicità*: iperglicemia maggiore in braccio 2, lipodistrofia: simile *Aderenza*: simile *Eventi non-AIDS*: simile numero di eventi seri e di	Non-inferiorità della monoterapia **non** dimostrata.

				grado 3-4 *Livelli di HIV DNA:* simili (a 96 settimane) CNS escape documentato: 1 in braccio 2	
			Studio **MONET** (studio di non-inferiorità) [4,5] Braccio 1: 2NRTIs+DRV/r (126 pazienti) Braccio 2: DRV/r (127 pazienti) follow up: 48 weeks limite inferiore per non-inferiorità: -12%	*Risposta virologica* (< *50 copie/ml. PP analysis):* Braccio 2 vs Braccio 1 = 84.3% vs 85.3% [differenza -1 ; 95%CI (-9.9, +8.8)] *Numero di blips virali:* NR *Numero di fallimenti virologici:* simili *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime:* simile *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: simile *Tossicità*: maggiore tossicità ematologica in braccio 1 *Aderenza*: NR *Eventi non-AIDS*: simili eventi di grado 3-4 e del CNS *Livelli di HIV DNA:* simile (a 144 settimane)	Non-inferiorità della monoterapia non chiaramente dimostrata a 96 settimane.
			Studio **PROTEA** (studio di non-inferiorità) [6] Braccio 1: 2NRTIs+DRV/r (136 pazienti) Braccio 2: DRV/r (137 pazienti) follow up: 48 weeks limite inferiore per non-inferiorità: -12%	*Risposta virologica* (< *50 copie/ml. ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = 95% vs 86.% [differenza -8.7 ; 95%CI (-15.5, -1.8)] *Numero di blips virali:* non riportato *Numero di fallimenti virologici:* simile *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime: 1% vs 4% per* Braccio 1 vs Braccio 2 *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: simile *Tossicità*: simile *Aderenza*: NR *Eventi non-AIDS*: più eventi di grado 2-4 in braccio 2 Impairment neurocognitivo: simile, ma due blips su liquor in braccio 2, di cui uno sintomatico	Non-inferiorità virologica della monoterapia **non** dimostrata.
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a ATV/r (o ATV/c) in monoterapia	Non raccomandato	Studio **MODAT** (studio di non- inferiorità) [6] Braccio 1: 2NRTIs+ATV/r (171 pazienti) Braccio 2: ATV/r (171 pazienti) follow up: 48 weeks limite inferiore per non-inferiorità: -10%	*Risposta virologica* (< *50 copie/ml. ITT analysis):* Braccio 2 vs Braccio 1 = 73.% vs 85% [differenza -12 ; 95%CI (-27.8, +3.6)] *Numero di blips virali:* simile *Numero di fallimenti virologici:* maggiore in braccio 2 *Rischio di resistenze*: simile *Interruzioni del regime:* meno in braccio 2 *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: aumento LDL-C, di HDL e eGFR, con riduzione di glicemia e fibrosi epatica in braccio 2. *Tossicità*: minor tossicità ossea per braccio 2 *Aderenza*: simile	**Minore efficacia** virologica della monoterapia. Studio interrotto

				Eventi non-AIDS: meno eventi di grado 3-4 in braccio 2	
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a inibitore delle proteasi in monoterapia	CI per DRV/r (LPV/r non raccomandato)	Studio **PIVOT** (studio di non-inferiorità) [8] Braccio 1: 2NRTIs+PIr (291 pazienti) Braccio 2: PI/r (296 pazienti) follow up: 3 years limite inferiore per non-inferiorità: -10% end point primario: perdita di opzioni future (NB: 80% switch a DRV/r in mono)	*End-point primario (ITT analysis):* Braccio 1 vs Braccio 2 = 0.7% vs 2.1% [differenza 1.4; 95%CI (-0.4, +3.4)] *Risposta virologica*: Braccio 1 vs Braccio 2 = 3.2% vs 35% [differenza 31.8; 95% CI (24.6 to 39.0; p<0·0001)] *Numero di blips virali: non riportato* *Numero di fallimenti virologici: maggiori in mono* *Rischio di resistenze*: simile *Incremento dei CD4+*: simile *Profilo metabolico*: simile *Tossicità*: simili lipoatrofia facciale, neuropatia, rischio cardiovascolari e variazione di eGFR. Meglio i fosfati in braccio 2. *Aderenza*: simile *Eventi non-AIDS*: simili eventi seri e di grado 3-4. Deficit neurocognitivo: simile Qualità della vita: simile	**Minore** efficacia virologica del braccio di monoterapia.
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a dolutegravir in monoterapia	Non raccomandato	Studio **DOMONO** [9] (studio di fase II, non-inferiorità (-12%) Braccio 1: *switch precoce a DTG mono: 51 pazienti* Braccio 2**:** ART con *switch ritardato a 24 settimane: 53 pazienti* follow up: 48 weeks)	*Risposta virologica* (< 200 copie/ml a 24 settimane; ITT analysis): Braccio 2 vs Braccio 1 = 98% vs 100% [p= 0.48]. A 48 settimane: 8/95 pazienti in DTG mono hanno fallito ed in 3/8 (38%) con mutazioni per inibitori dell'integrasi. 3/95 in DTG mono hanno sospeso per intolleranza.	**Minore efficacia** virologica della monoterapia. Rischio di mutazioni di resistenza per DTG dopo 24 settimane. Studio interrotto.

Statement

1. Gli studi di switch a monoterapia, sia con inibitore delle proteasi che con DTG, hanno costantemente evidenziato un insufficiente controllo della replicazione virale rispetto al braccio di terapia triplice standard.
2. La monoterapia con DRV/r è da considerare solo come opzionale [CI] e riservata a casi eccezionali (non candidabili a regime duplice) nello switch per semplificazione in pazienti selezionati come virologicamente soppressi da almeno un anno, con un basso valore di HIV DNA, nadir dei CD4+ superiore a 200 cellule/ml, con alta aderenza, senza storia di fallimento a PI, senza coinfezione da HBV e HCV e senza storia di encefalopatia da HIV (6,10,11).
3. La monoterapia con DTG si è dimostrata inferiore al braccio di controllo nello switch per semplificazione da triplice terapia e può essere associata a un aumentato rischio di selezione di mutazioni associate a resistenza a inibitori delle integrasi. Non vi sono al momento evidenze che la monoterapia con DTG possa essere considerata una forma di ottimizzazione del trattamento in pazienti in ART efficace (per aumentato rischio di fallimento con resistenza e perdita di opzioni terapeutiche successive), e quindi questa strategia **non** deve essere utilizzata [AI].
4. In generale, gli studi non hanno consentito di dimostrare una significativa riduzione della tossicità con il passaggio a una monoterapia con PI/r. Al momento non è noto se il passaggio da una terapia triplice standard a una monoterapia con DTG possa ridurre la tossicità del regime.
5. Lo studio PIVOT [8] non ha evidenziato alcun beneficio della monoterapia con PI/r in termini di qualità della vita; gli altri studi non hanno analizzato questo aspetto del trattamento.
6. La monoterapia con LPV/r **non** è più raccomandabile, sia per i potenziali rischi di tossicità a lungo termine, sia per la minor convenience (pill burden più elevato, somministrazione BID, peggiore tollerabilità gastro-intestinale) [AIII]. Quella con ATV/r **non** è raccomandabile perché di efficacia inferiore al quella del regime standard di controllo [AI]

[7]; i benefici di questo regime in termine di riduzione della tossicità da NRTI (pur documentati) non sono tali da giustificarne la raccomandazione, considerate anche alternative terapeutiche disponibili (es. regimi duplici, switch a TAF).

Ulteriori considerazioni

- La meta-analisi [12] di 13 studi randomizzati (includenti anche quelli in Tabella), di switch alla monoterapia ha dimostrato lo stesso rischio (minimo) rispetto al braccio in triplice di sviluppare al fallimento virologico mutazioni di resistenza per l'inibitore delle proteasi. Inoltre si è confermata la pressoché completa ri-soppressione virologica alla reintroduzione del backbone confermando l'assenza di perdita di opzioni future. Al contrario, l'unico studio randomizzato con DTG in monoterapia [9] ha mostrato il rischio di fallimento virologico con sviluppo di mutazioni di resistenza agli inibitori dell'integrasi. Altri 6 studi osservazionali (di cui 5 retrospettivi) hanno confermato il rischio di fallimento virologico con mutazioni di resistenza a DTG [13-18].
- L'analisi di un'ampia casistica italiana (coorte ICONA) ha evidenziato un nadir di linfociti CD4+ <100 cellule/µL e una viremia residua al basale come unici predittori di fallimento della monoterapia con DRV/r o LPV/r [19].
- Il valore di HIV DNA basale è risultato predittore di fallimento virologico per la monoterapia con PI/r [11,20], con un cut-off suggerito di 2,2 log nello studio PROTEA [20].
- L'escape virale nel SNC in corso di monoterapia con PI/r è un evento raro, ma possibile e come tale deve essere considerato nel follow-up del paziente [6,21,22].
- Pur in assenza di studi randomizzati specifici, ma in ragione della equivalenza delle due coformulazioni, si ritiene che DRV/r potrebbe essere sostituito da DRV/c anche nella strategia di monoterapia [AIII]; da notare tuttavia che tale strategia si scontra con la normativa in atto che non ne consente l'adozione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. AIDS. 2010;24:2365-74.
2. Valantin MA, Kolta S, Flandre P, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 substudy. HIV Med. 2012;13:505-15.
3. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Similar evolution of cellular HIV-1 DNA level in darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in MONOI-ANRS136 trial over 96 weeks. PLoS One. 2012;7:e41390.
4. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. AIDS. 2010;24:223-30.
5. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. HIV Clin Trials. 2013;14:45-50.
6. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas J, Arenas-Pinto A et al. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. AIDS 2015;29:1811–1820.
7. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: 48-week efficacy and safety results. AIDS 2014;28:2269-79
8. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2015;2:e417-26
9. Wijting I, Rokx C, Boucher C et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017;4:e547-e554
10. Stöhr W, Dunn DT, Arenas-Pinto A, et al. Factors associated with virological rebound in HIV-infected patients receiving protease inhibitor monotherapy. AIDS 2016;30:2617-2624.
11. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. J Infect Dis 2011;204:1211–1216.
12. Arribas JR, Girard PM, Paton N, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. HIV Med 2016;17:358-67
13. Rokx C, Schurink CA, Boucher CA, Rijnders BJ. Dolutegravir as maintenance monotherapy: first experiences in HIV-1 patients. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1632-6.
14. Katlama C, Soulié C, Caby F, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2646-50.
15. Rojas J, Blanco JL, Marcos MA et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1975-81
16. Gubavu C, Prazuck T, Niang M, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1046-50
17. Oldenbuettel C, Wolf E, Ritter A, et al. Dolutegravir monotherapy as treatment de-escalation in HIV-infected adults with virological control: DoluMono cohort results. Antivir Ther. 2017;22:169-172.
18. Blanco JL, Oldenbuettel C, Réjean T, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. CROI 2017, 13-16 February 2017, Seattle. Oral abs 42.
19. Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Antinori A, et al. Refining criteria for selecting candidates for a safe lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected virologically suppressed patients. PLoS One. 2017;12:e0171611
20. Rutsaert S et al. HIV DNA as a Predictive Marker for Virologic Failure of Darunavir/r Monotherapy: A Substudy of the PROTEA Trial to Define a Cut-off for Success. 16th EACS 2017;
21. Kahlert C, Bregenzer A, Gutmann C, et al. Late treatment failures in cerebrospinal fluid in patients on long-term maintenance ART with ritonavir-boosted protease PI monotherapy. Infection. 2016;44:329-35.
22. Arenas-Pinto A, Stöhr W, Clarke A, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid virological escape in patients on long-term protease inhibitor monotherapy. Antivir Ther. 2017;22:535-538.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci contenente PI associato a booster o NNRTI, il passaggio a regimi contenenti InSTI o RPV può, mantenendo la risposta virologica, migliorare la tollerabilità, ridurre la tossicità o modificare le interazioni farmacologiche?

Tabella 1: studi di switch in pazienti in terapia con PI associato a booster.

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITÀ)	CAVEAT
Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente IP associato a booster	Switch da PI/r più 2 NRTI a RPV/FTC/TDF FDC	AI	Studio **SPIRIT:** studio randomizzato aperto due bracci: braccio 1 (317): switch a RPV/FTC/TDF Braccio 2 (159): prosecuzione PI/r per 24 settimane, poi switch a RPV/FTC/TDF [1-3]	Non inferiorità nel mantenimento dell'efficacia virologica dimostrato a 24 settimane 94% successo con RPV vs.90% con PI/r Miglioramento assetto lipidico Riduzione dei sintomi gastro intestinali Minor numero di sintomi quali astenia, perdita di memoria, cefalea e depressione dopo switch a RPV. Aderenza: non valutata Basso impatto della resistenza preesistente sull'efficacia di RPV Riduzione dei costi	Lieve riduzione di eGFR
	Switch da regimi contenenti PI/r a EVG/COBI/FTC/TDF FDC	AI	Studio **STRATEGY-PI** Studio randomizzato 2 bracci: Braccio 1 (293): switch da tripla terapia con PI/r a EVG/COBI/FTC/TDF Braccio 2 (240): continua triplice con PI [4]	A 96 Settimane ottenuta superiorità nel braccio switch: 87% di soppressione virologica vs. 70%, (p<0.01); differenza 17% (95%IC: 8%, 25%). Riduzione dei trigliceridi Miglioramento della soddisfazione del paziente Riduzione dei sintomi gastro enterici Miglioramento della convenience Aderenza: non valutata	Riduzione eGFR
	Switch da PI/r a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico	BI	Studio **SWITCHMRK (1 e 2)** Studio randomizzato 2 bracci in doppio cieco: Braccio 1 (353): switch a RAL mantenedo invariato il backbone nucleosidico Braccio 2 (354): Continua triplice con LPV/r + 2 NRTI [5]	A 24 settimane, switch a RAL inferiore in termini di mantenimento della soppressione virologica (84% vs. 91%, differenza -6%, 95%CI -11.2%, -1.3%) Miglioramento del profilo lipidico (p<0.0001, endpoint primario dello studio) nel braccio di switch a RAL Nessun miglioramento statisticamente significativo in termini di eventi avversi. Aderenza: non valutata Qualità di vita/soddisfazione del paziente: non valutati.	Mantinemento di regime a più pillole Da evitare in pazienti con precedenti terapie subottimali con NRTI
			Studio **SPIRAL** Studio randomizzato 2 bracci in aperto: Braccio 1 (139): switch da tripla terapia con PI/r a RAL Braccio 2 (134): Continua triplice con PI/r [6-8]	A 48 settimane dimostrata non inferiorità dello switch a RAL (89% vs. 87%, differenza 1.8%, 95%CI -3.5%, 7.5%) Miglioramento del profilo lipidico (p=0.01) e di numerosi biomarker cardiovascoalri (p<0.01) nel braccio di switch a RAL. Nessun miglioramento	Mantinemento di regime a più pillole

				statisticamente significativo in termini di eventi avversi, inclusa la distribuzione del grasso corporeo. Aderenza: non valutata Qualità di vita/soddisfazione del paziente: non valutati.	
	Switch da PI/r a DTG mantenendo invariato il backbone nucleosidico in pazienti con Framingham Score >10% o età > 50 anni	AI	Studio **NEAT 022** Studio randomizzato aperto due bracci: Braccio 1 (205): switch a DTG mantenendo invariati gli NRTI Braccio 2 (210): prosecuzione regime in atto con PI/r [10, 11]	A 48 settimane dimostrata non inferiorità switch a DTG (93% vs. 95%, differenza -2.0%, 95%CI -6.5, 2.6). Miglioramento assetto lipidico con switch DTG (p<0.001). Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di eventi di grado 3-4 o di eventi avversi determinanti interruzione del trattamento. Miglioramenti statisticamente non sigificativi di Framingham score, spessore intima-media carotidea, stiffness carotidea nel braccio DTG. Aderenza: non valutata Qualità di vita/soddisfazione del paziente: non valutati.	Eventi avversi determinanti interruzione del trattamento più frequenti nel braccio DTG (7 vs. 3). 4 fallimenti virologici nel braccio DTG vs. 1 nel braccio PI/r (ma nessuna selezione di varianti resistenti in alcun paziente).
	Switch da PI/r a MVC, mantenendo invariato il backbone nucleosidico, in pazienti con tropismo R5 (determinato su HIV-DNA)	CI	Studio **MARCH** Studio randomizzato aperto due bracci: Braccio 1 (82): prosecuzione regime in atto con PI/r Braccio 2 (156): switch a MVC mantenendo invariati gli NRTI [12]	A 96 settimane dimostrata non inferiorità switch a MVC (89% vs. 90%, 95%CI della differenza -6.6, 10.2). Variazione CD4+ analoga nei 2 bracci e nessuna resistenza/modifica tropismo in alcun paziente. Miglioramento assetto lipidico con switch MVC (p=0.02). Nessuna differenza statisticamente significativa in termini di eventi avversi determinanti interruzione del trattamento. Aderenza: nessuna differenza significativa fra i 2 bracci. Qualità di vita/soddisfazione del paziente: non valutati.	Necessita determinazione tropismo virale. Mantinemento di regime a più pillole
	Semplificazione da regimi a tre farmaci a DTG/3TC/ABC	AI	Studio **STRIIVING** Studio randomizzato 2 bracci: Braccio 1 (275): switch a DTG/3TC/ABC Braccio 2 (278): mantenimento del regime di partenza fino a 24 settimane poi switch a DTG/3TC/ABC [13]	Ottenuta non inferiorità a 24 settimane dopo switch a DTG/3TC/ABC: 85% dopo switch vs. 88%. Miglioramento della convenience Miglioramento della soddisfazione del paziente Aderenza: non valutata	Riduzione eGFR Sintomi neuropsicologici soggettivi nel braccio di switch a DTG (astenia, insonnia, depressione, nausea)
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTCTDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	AI	**Studio GS-109** Studio randomizzato open label a due bracci Braccio 1 (959): switch a EVG/COBI/FTC/TAF Braccio 2 (477): mantenimento di regime contenente TDF [14]	Ottenuta superiorità overall del regime EVG/COBI/FTC/TAF a 96 settimane dopo switch: 93% di successo virologico dopo switch vs. 89%. Ottenuta non inferiorità: nei confronti dei singoli regimi.	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch

				Miglioramento del filtrato glomerulare e della mineralizzazione ossea. Aderenza: non valutata	

Tabella 2: studi di switch in pazienti in terapia con NNRTI.

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITÀ)	CAVEAT
Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente NNRTI	Switch da regimi contenenti NNRTI a EVG/COBI/FTC/TDF FDC	AI	Studio **STRATEGY-NNRTI** Studio randomizzato 2 bracci: Braccio 1 (290): switch da tripla terapia con NNRTI a EVG/COBI/FTC/TDF Braccio 2 (143): continua triplice con NNRTI [9]	A 96 Settimane soppressione virologica più elevata, ma non significativa, nel braccio di switch da NNRTI: 87% vs. 80% (p=0.12); differenza -6.1% (95%CI: -1.3%, +14.2%). Miglioramento degli eventi avversi neuropsicologici. Miglioramento assetto lipidico Aderenza: non valutata	Riduzione eGFR
	Semplificazione Da EFV/FTC/TDF in STR a RPV/FTC/TAF in STR	AI	Studio **GS-1160**, randomizzato, double blind a 2 bracci: Braccio 1 (438): switch a RPV/FTC/TAF Braccio 2 (437): continua EFV/FTC/TDF [15]	Ottenuta non inferiorità del regime RPV/FTC/TAF a 48 settimane: 92% di successo virologico senza interruzione terapia in entrambi i bracci. Probabilità di interruzione per eventi avversi sovrapponibile. Significativo incremento della mineralizzazione ossea sia a livello femorale che lombare dopo switch. Significativo miglioramento dei parametri di funzione renale dopo switch (sia per ciò che concerne eGFR, che per indici di tubulopatia). Incremento di HDL Aderenza: non valutata	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch. Incremento dell'uso di ipolipemizzanti orali dopo switch.

Tabella 3: studi di switch in pazienti provenienti sia da regimi con NNRTI che con PI associati a booster.

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITÀ)	CAVEAT
Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente PI associati a booster o NNRTI	Semplificazione da regimi a tre farmaci a DTG/3TC/ABC	AI	Studio **STRIIVING** Studio randomizzato 2 bracci: Braccio 1 (275): switch a DTG/3TC/ABC Braccio 2 (278): mantenimento del regime di partenza fino a 24 settimane poi switch a DTG/3TC/ABC [13]	Ottenuta non inferiorità a 24 settimane dopo switch a DTG/3TC/ABC: 85% dopo switch vs. 88%. Miglioramento della convenience Miglioramento della soddisfazione del paziente Aderenza: non valutata	Riduzione eGFR Sintomi neuropsicologici soggettivi nel braccio di switch a DTG (astenia, insonnia, depressione, nausea)
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTCTDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	AI	**Studio GS-109** Studio randomizzato open label a due bracci Braccio 1 (959): switch a EVG/COBI/FTC/TAF Braccio 2 (477): mantenimento di regime contenente TDF [14]	Ottenuta superiorità overall del regime EVG/COBI/FTC/TAF a 96 settimane dopo switch: 93% di successo virologico dopo switch vs. 89%. Ottenuta non inferiorità: nei confronti dei singoli regimi. Miglioramento del filtrato glomerulare e della mineralizzazione ossea. Aderenza: non valutata	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch

Statement

1. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **PI associato a booster**, il passaggio a regimi contenenti RPV è raccomandato, in quanto ha mantenuto la risposta virologica, migliorato la tollerabilità, ridotto parzialmente la tossicità e riduce le interazioni farmacologiche [AI].
2. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **PI associato a booster**, il passaggio a regimi contenenti EVG/COBI/FTC/TDF è raccomandato, in quanto si è rivelato superiore alla prosecuzione del regime in atto in termini di mantenimento della soppressione virologica, ha migliorato la tollerabilità, ha ridotto parzialmente la tossicità e migliorato il grado di soddisfazione dei pazienti [AI]; lo stesso si è verificato con lo switch da ATV/r/FTC/TDF a EVG/COBI/FTC/TAF [AI].
3. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **PI associato a booster**, la sostituzione del PI con DTG è raccomandata, in quanto si è rivelata non inferiore alla prosecuzione del regime in atto in termini di mantenimento della soppressione virologica e può migliorare la tollerabilità e parzialmente la tossicità; tuttavia si è osservato un maggior numero di fallimenti virologici e un maggior numero di eventi clinici condizionanti interruzione del trattamento dopo switch a DTG; inoltre implica il mantenimento di un regime a più pillole [AI].
4. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **PI associato a booster**, la sostituzione del PI con MVC (mantenendo invariato il backbone nucleosidico) si è rivelato non inferiore alla prosecuzione del regime in atto in termini di mantenimento della soppressione virologica e può migliorare parzialmente la tossicità; Richiede la determinazione del tropismo virale prima di procedere allo switch e implica il mantenimento di un regime a più pillole. Tuttavia, in settings particolari come il trapiantato di fegato, l'impiego di maraviroc può risultare utile. Per tali motivi questo tipo di switch è da considerarsi come opzionale [CI].
5. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **PI associato a booster**, il passaggio a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico ha dato risultati controversi in temini di mantenimento della soppressione virologica (si rivelato non inferiore in uno studio, ma inferiore in un altro), in rapporto alla presenza di un pregresso fallimento virologico e di mutazioni associate a resistenza archiviate. Tale modalità di switch ha peraltro ridotto parzialmente la tossicità e riduce le interazioni farmacologiche. Per i suddetti motivi, il cambio a tale regime è da considerare moderatamente raccomandato [BI].
6. In pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente **NNRTI**, il passaggio a regimi contenenti INSTI o RPV mantiene la risposta virologica, migliora la tollerabilità, può ridurre parzialmente la tossicità e riduce le interazioni farmacologiche quando il nuovo regime non prevede cobicistat, ed è quindi raccomandato [AI].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomizedtrial of HIV-1 RNA-suppressed participants. AIDS. 2014;28:335-44.
2. Porter DP, Toma J, Tan Y, et al. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study. HIV Clin Trials. 2016;17:29-37
3. Brunetta J, Moreno Guillén S, et al. Patient-Reported Outcomes After a Switch to a Single-Tablet Regimen of Rilpivirine, Emtricitabine, and Tenofovir DF in HIV-1-Positive, Virologically Suppressed Individuals: Additional Findings From a Randomized, Open-Label, 48-Week Trial.Patient. 2015;8:257-67
4. Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. HIV Clin Trials. 2017;18:118-125.
5. Eron JJ, Young B, Cooper DA, 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;375:396-407.
6. 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;21:367-9.
7. 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.
8. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, et al. SPIRAL Trial Group. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. AIDS. 2012;26:2315-26.
9. Pozniak A, Flamm J, Antinori A, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. HIV Clin Trials 2017;18:141-8.
10. Gatell JM , Assoumou L , Moyle G , et al. on behalf of NEAT022 Study Group. Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI/r) Based Regimen to a Dolutegravir (DTG) Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk (Framingham Score >10% or Age > 50 Years) Is Non-Inferior and Decreases Lipids: The NEAT 022 Study. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), 23-26 July 2017, Paris, France. Abs TUAB0102.
11. Martinez E, Assoumou L, Camafort M, et al. Switching from boosted protease inhibitors (PI/r) to dolutegravir (DTG) in virologically suppressed HIV-infected patients with high cardiovascular risk: 48-week effects on subclinical cardiovascular disease. 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract2/6.
12. Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, et al. MARCH study group. Week 96 results of the randomized, multicentre Maraviroc Switch (MARCH) study. HIV Med. 2018;19:65-71.
13. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, Koteff JA, Wynne B, Hopking J, Granier C, Aboud M. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. Antivir Ther. 2017;22(4):295-305. doi: 10.3851/IMP3166.
14. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study.Lancet Infect Dis. 2016;16:43-52.

15. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamidecoformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017;4:e205-e213.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento con ART a 3 farmaci contenente TDF/FTC, il passaggio a regimi contenenti ABC/3TC o TAF/FTC può mantenere la risposta virologica migliorare la tollerabilità, ridurre la tossicità o modificare le interazioni farmacologiche?

Introduzione

È noto che tenofovir disoproxil fumarato (TDF) è gravato da tossicità sul tubulo renale e ossea; ciò richiede in molti pazienti interventi di modifica della terapia sia per prevenzione della tossicità che tossicità in atto [1-3].
La tossicità renale di TDF è stata una delle principali causa di interruzione terapia nei pazienti trattati con backbone TDF/FTC sia negli studi randomizzati disponibili che nella pratica clinica, per cui un monitoraggio costante della funzione renale a lungo temine in corso di terapia con TDF è raccomandato.
La gestione clinica del danno renale consiste nella sostituzione di TDF; quando questo è co-formulato con emtricitabina (FTC), ciò comporta la sostituzione completa del backbone.
Il backbone che include ABC/3TC è stato storicamente considerato il backbone alternativo a quello più utilizzato nella pratica clinica (TDF/FTC).
Dal 2016 è disponibile la nuova formulazione di tenofovir, costituita dal profarmaco tenofovir alafenamide (TAF), che ha dimostrato simile efficacia a TDF e apparentemente non gravato da tossicità renale o ossea.

POPOLAZIONE INTERESSATA	INTERVENTO	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE	COMPARAZIONI (EVIDENZE SCIENTIFICHE)	OUTCOME (RISULTATI OSSERVATI IN TERMINI DI EFFICACIA E TOSSICITÀ)	CAVEAT
Pazienti in ART stabilmente efficace che include TDF/FTC	Switch da TDF/FTC più ATV/r ad ABC/3TC più ATV	AI per switch da TDF/FTC a ABC/3TC	**Studio ASSURE** Studio randomizzato 2:1 a 48 settimane a due bracci: Braccio 1 (199): switch ad ABC/3TC più ATV Braccio 2 (97): continua TDF/FTC più ATV/r [4]	Ottenuta non inferiorità: 76% vs. 79% di pazienti cin HIV-RNA <50 c/ml Probabilità di eventi avversi grado 2-4 sovrapponibile Bilirubinemia grado 3-4 più elevata in TDF/FTC/ATV/r (34% vs. 19%) Biomarker di tossicità renale e ossea significativamente migliorati dopo switch Non differenze nei marcatori infiammatori Non differenze significative in assetto lipidico con incremento moderato di HDL dopo switch.	Necessità di monitoraggio per rischiò cardiovascolare
	Switch o confronto tra regimi contenenti ABC/3TC da regimi contenenti TDF/FTC	BII	**Studio OsteoTDF**: passaggio da TDF/FTC ad ABC/3TC [5, 6] Studio osservazionale su 256 pazienti passati da TDF ad ABC [7]	Efficacia virologica mantenuta in tutti gli studi Riduzione della creatinina e incremento di eGFR nei pazienti trattati con ABC. Densità minerale ossea in diminuzione in trattamento con TDF, stabile a livello vertebrale e in incremento a livello femorale in trattamento con ABC Marcatori di turn-over osseo in diminuzione in terapia con ABC.	Mancanza di dati da studi randomizzati a lungo termine
	Switch a EVG/COBI/FTC/TAF in STR con insufficienza renale con clearance della creatinina tra 30-69 mL/min	AII	**Studio GS-112** Studio prospettico a singolo braccio a 48 settimane in 242 pazienti [8]	Mantenimento della soppressione virologica nel 92% dei pazienti Non modifica significativa della creatinina clearance. Miglioramento significativo della proteinuria, albuminuria, e proteinuria tubulare. Miglioramento significativo	2 interruzioni per riduzione della clearance della creatinina

				della densità ossea femorale e lombare	
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTCTDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	AI	**Studio GS-109** Studio randomizzato open label a due bracci Braccio 1 (959): switch a EVG/COBI/FTC/TAF Braccio 2 (477): mantenimento di regime contenente TDF [9]	Ottenuta superiorità overall del regime EVG/COBI/FTC/TAF a 96 settimane dopo switch: 93% di successo virologico dopo switch vs. 89%. Ottenuta non inferiorità: nei confronti dei singoli regimi. Miglioramento del filtrato glomerulare e della mineralizzazione ossea.	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch
	Semplificazione Da EFV/FTC/TDF in STR a RPV/FTC/TAF in STR	AI	**Studio GS-1160**, randomizzato, double blind a 2 bracci: Braccio 1 (438): switch a RPV/FTC/TAF Braccio 2 (437): continua EFV/FTC/TDF [10]	Ottenuta non inferiorità del regime RPV/FTC/TAF a 48 settimane: 92% di successo virologico senza interruzione terapia in entrambi i bracci. Probabilità di interruzione per eventi avversi sovrapponibile. Significativo incremento della mineralizzazione ossea sia a livello femorale che lombare dopo switch. Significativo miglioramento dei parametri di funzione renale dopo switch: creatinina clearance; ratio proteine urinare/creatinina; ratio albumina urinaria/creatinina; ratio beta2 microglobulina urinaria/creatinina; ratio proteine leganti retinolo urinarie/creatinina. Incremento di HDL.	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch. Incremento dell'uso di ipolipemizzanti orali dopo switch.
	Semplificazione da RPV/FTC/TDF in STR a RPV/FTC/TAF in STR	AI	**Studio GS-1216**, randomizzato, double blind a 2 bracci Braccio 1 (316): switch a RPV/FTC/TAF Braccio 2 (294): continua RPV/FTC/TDF [11]	Ottenuta non inferiorità del regime RPV/FTC/TAF a 48 settimane: 95% di successo virologico senza interruzione terapia in entrambi i bracci. Probabilità di interruzione per eventi avversi sovrapponibile. Significativo incremento della mineralizzazione ossea sia a livello femorale che lombare dopo switch. Significativo miglioramento dei parametri di funzione renale dopo switch: creatinina clearance; ratio proteine urinare/creatinina; ratio albumina urinaria/creatinina; ratio beta2 microglobulina urinaria/creatinina; ratio proteine leganti retinolo urinarie/creatinina.	Incremento di colesterolo, LDL e trigliceridi dopo switch. Incremento dell'uso di ipolipemizzanti orali dopo switch.

Statement

1. Il passaggio da TDF/FTC ad ABC/3TC ha dimostrato efficacia virologica sovrapponibile, riduzione della creatininemia ed aumento di eGFR e riduzione della frequenza di proteinuria, e si associa a un miglioramento della densità minerale ossea a livello femorale, ed è pertanto raccomandato [AI].
2. In corso di terapia con ABC/3TC è comunque raccomandato monitoraggio del rischio cardiovascolare che in studi osservazionali è stato osservato essere più alto in associazione a terapia con ABC [AII]. [13].
3. Il passaggio da TDF a TAF ha dimostrato di poter ridurre la tossicità renale e ossea associate a TDF, e, in trial clinici in cui rimaneva invariato il resto della terapia, ha dimostrato di essere in grado di mantenere l'efficacia del regime e ridurre le interruzioni dello stesso per tossicità. Lo switch a tali regimi è pertanto raccomandato [AI].
4. Sia il passaggio da TDF a TAF che quello da TDF ad ABC peggiorano il profilo lipidico e vanno pertanto considerati con cautela in pazienti dislipidemici o a rischio cardiovascolare [AI].

Ulteriori commenti

- Uno studio di confronto su pazienti naive non ha evidenziato differenze in termini di tossicità renale e ossea tra TAF/FTC e ABC/3TC, quando somministrati con un INSTI unboosted [13].
- Uno studio randomizzato di switch da ABC/3TC a TAF/FTC (mantenendo invariato il terzo farmaco) non ha evidenziato alcun vantaggio in termini di tossicità renale, ossea, modifica del profilo lipidico [14].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hamzah L, Samarawickrama A, Campbell L, et al. Effects of renal tubular dysfunction on bone in tenofovir-exposed HIV-positive patients. AIDS. 2015;29:1785-1792.
2. Post FA, Winston J, Andrade-Villanueva JF, et al. Study 118 Team. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF in HIV-infected patients with mild-to-moderate renal impairment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;68:310-3.
3. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection. HIV Clin Trials. 2016;17:246-266.
4. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al.The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. HIV Med. 2016;17:106-17.
5. Negredo E, Domingo P, Pérez-Álvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). J Antimicrob Chemother. 2014;69:3368-71
6. Negredo E, Diez-Pérez A, Bonjoch A, et al. Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2104-7
7. Guillemi SA, Ling SH, Dahlby JS, et al. Effects of a switch from tenofovir- to abacavir-based antiretroviral therapy, with or without atazanavir, on renal function. J Int AIDS Soc. 2016;19:20995.
8. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. GS-US-292-0112 Study Team. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2016;71:530-537
9. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al.; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study.Lancet Infect Dis. 2016;16:43-52.
10. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017;4: e205-e213.
11. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al.. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2017;4:e195-e204.
12. Sabin CA, Ryom L, d'Arminio Monforte A, et al. D:A:D Study Group. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. AIDS. 2018;32:79-88.
13. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2017;390:2063-2072.
14. Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results. 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract PS8/4.

Quesito clinico - In pazienti in trattamento efficace con monoterapia con PI potenziato con booster, è indicata una reintensificazione verso un regime a più farmaci?

Statement

Non ci sono studi che consentano di rispondere a questa domanda con dati clinici; tuttavia, in considerazione del maggior rischio di fallimento virologico nei pazienti in monoterapia con PI/r - soprattutto quando questa è stata iniziata in condizioni più elevato rischio di fallimento - e in considerazione dell'opportunità di sostituire LPV/r con combinazioni gravate da minori effetti indesiderati a lungo termine e più semplici da assumere, è ragionevole considerare di sostituire la monoterapia con PI/r con uno qualunque dei regimi elencati in questo capitolo che abbiano una forza di raccomandazione A (o almeno B), posto che non esista il sospetto o la certezza di resistenza ai farmaci con i quali si intende sostituire la monoterapia [CIII].

FALLIMENTO TERAPEUTICO

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

Tabella 1 - Definizione di fallimento terapeutico e relative azioni.

	DEFINIZIONE	AZIONI	MODIFICA ART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Fallimento virologico	• Mancata soppressione dell'HIV-RNA < 50 copie/mL dopo 24 settimane dall'inizio della stessa; • Ripresa della replicazione virale, confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa*.	• Valutare/rivalutare l'aderenza; • Valutare/rivalutare eventuali interazioni farmacologiche; • Effettuare il test di resistenza per N(t)RTI, NNRTI, IP (per INI e IF se applicabile); • Effettuare la determinazione del tropismo virale**	Sì	[AI]	[7-8, 14-45]
Fallimento immunologico	Incapacità a recuperare o mantenere un recupero di CD4+ >350 cellule/µL, pur in presenza di una soppressione virologica.	Indagare la presenza di infezioni opportunistiche e non opportunistiche concomitanti, l'utilizzo di immunomodulanti (es.: interferoni), chemioterapici e citostatici, steroidi e valutare il ruoli di alcune associazioni di antiretrovirali.	Opzionale	[CI]	[1-6]
Fallimento clinico	Insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati anche in presenza di una risposta virologica.	Considerare in diagnosi differenziale l'insorgenza di IRIS e le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano.	Opzionale	[CI]	[13]

(*) = Pazienti con viremie al basale > 100.000 copie/mL, che non abbiano raggiunto una soppressione completa della replicazione virale a 24 settimane, non sono da considerarsi in fallimento virologico se è possibile documentare una riduzione progressiva e costante della viremia in controlli ravvicinati.
(**) = La determinazione del tropismo virale in pazienti anche in pazienti in terapia con regimi non contenenti maraviroc consente una valutazione ragionata sulle opzioni terapeutiche residue nell'ottica di strategie di sequenziamento efficaci.

Fallimento virologico

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

Tabella 2 - Fattori favorenti il fallimento virologico.

Caratteristiche del paziente	• Elevato set-point viremico. • Basso nadir CD4+. • Precedente diagnosi di AIDS. • Comorbosità. • Presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito. • Precedente fallimento. • Mancata aderenza. • Discontinuità nel percorso di cura.
Caratteristiche del regime in atto	• Effetti collaterali e/o tossicità. • Complessità del regime. • Farmacocinetica subottimale del regime ART o del regime complessivo del paziente (ossia compreso eventuali altri farmaci prescritti oltre la ART) • Assunzione errata del regime (tempistica, indicazioni alimentari, ecc.).

Modifica del regime antiretrovirale

Vi è un dibattito aperto sul "valore soglia" di viremia plasmatica da utilizzare per definire al meglio il rischio di fallimento virologico a breve, medio e lungo termine. Diversi studi hanno documentato l'associazione tra "blip viremico" o "low-level viremia" e rischio di fallimento virologico [13-15,56]; oggetto di studio intenso è la relazione tra presenza di viremia residua e il rischio di fallimento virologico.

Quesito Clinico - E' utile il sequenziamento di HIV nel fallimento a basse copie, durante ART?

Statement - Il sequenziamento di HIV è raccomandato in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia antiretrovirale e in tutti i pazienti in fallimento virologico [AI]. Il sequenziamento genotipico a basse copie virali

si è mostrato affidabile, nel monitoraggio del paziente in fallimento virologico, anche per quanto riguarda l'enzima integrasi [7, 40] [AII].

La documentazione di un genotipo virale non determinabile cosi come il riscontro o meno di mutazioni associate a resistenza o l'assenza di mutazioni associate a resistenza sono tutti elementi chiave nell'impostazione del regime terapeutico successivo, nella selezione dei pazienti candidabili a regimi di semplificazione [57], nella ricostruzione delle mutazioni archiviate in pazienti con opzioni terapeutiche limitate [58].

Quesito Clinico - E' indicata la determinazione del Therapeutic Drug Monitoring (TDM) per i farmaci in uso in pazienti in fallimento virologico in assenza di mutazioni di resistenza?

Statement - Ove possibile, la determinazione del Therapeutic Drug Monitoring per i farmaci in uso, pur con le limitazioni insite nell'esecuzione e nell'interpretazione del test, rappresenta un complemento utile a nella scelta del regime successivo ed è quindi consigliato [BII].

Nella Tabella 3 sono riportate le attuali raccomandazioni in relazione ai valori di viremia plasmatica e al risultato del test di resistenza.

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

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

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

Vi è grossa discussione sulla opportunità di modificare tutto il regime o intensificare il regime aggiungendo un quarto farmaco nei pazienti con riscontro frequente di blip viremici o low- level viremia.

Quesito clinico - E' indicato il potenziamento della ART con un quarto farmaco nei pazienti con frequenti blip virali?
Statement – L'intensificazione con un quarto farmaco nei pazienti con frequenti blip virali non è raccomandato [AII]

Numerosi dati derivanti dagli studi di monoterapia con IP/r o duplice terapia con IP/r + 3TC documentano la possibilità in caso di fallimento virologico di riguadagnare la soppressione virologica reintroducendo il/i nucleosidici precedentemente in uso, senza necessità di modificare l'intero regime antiretrovirale. Non esistono ad oggi dati che supportino l'introduzione di un quarto farmaco in pazienti in terapia triplice con frequenti blip virali; in considerazione della complessità di un regime a 4 farmaci e della disponibilità, con la modifica dell'intero regime di opzioni terapeutiche semplici a 3 farmaci, questa scelta non è oggi raccomandata.

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

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

PRINCIPIO GUIDA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare tutti i test di resistenza effettuati in precedenza dal paziente, in quanto alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i *test standard.*	[AII]	[28]
In presenza di farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 (preferibilmente 3) farmaci appartenenti a classi diverse (*).	[AI]	[17-27, 29, 33-39, 43-45]
In presenza di ≤ 2 farmaci attivi considerare l'utilizzo di farmaci usati in precedenza (**).	[AI]	[17-27, 30-31]
In presenza di ≤ 1 solo farmaco attivo, la scelta tra modificare la terapia antiretrovirale o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo.	[AI]	[30-31,33-36, 48]
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime selezionato, anche in relazione alla terapia complessiva del paziente.	[BII]	[38]
(*) = In questo contesto il mantenimento di NRTI, in presenza di resistenza alla classe, non è indicato ed è associato ad un aumentato rischio di mortalità [26]. Alcuni fattori sono associati a una risposta virologica più favorevole indipendentemente dal tipo di regime utilizzato (es.: bassa viremia ed elevati CD4+ al momento della modifica del regime, utilizzo di un farmaco di una nuova classe, numero di farmaci attivi e di conseguenza il GSS - Genotypic Susceptibility Score - e il PSS - Phenotypic Susceptibility Score - ad essi correlati). (**) = Valutare il beneficio clinico legato al mantenimento di 3TC o FTC in presenza della mutazione M184V e valutare il riutilizzo di enfuvirtide [30-31].		

Fallimento di una terapia di prima linea

Fallimento di una terapia di prima linea basate su NNRTI o INI

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

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

Il fallimento virologico di una terapia di prima linea con E/C/F/T (T66I, E 92K, N155H e Q148H), cosi come il fallimento virologico a una terapia di prima linea con RAL+2NRTI (Y143H/C, N155H e Q148H/K/R) è frequentemente associato alla selezione di mutazioni associate a resistenza e può essere efficacemente gestito con l'introduzione nel regime

successivo di DTG 50 mg BID; non abbiamo al momento dati sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Il fallimento virologico ad un regime contente DTG 50 mg QD + 2 NRTI è molto raramente associato alla selezione di mutazioni associate a resistenza ai farmaci del regime terapeutico in atto; non abbiamo al momento dati certi sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Fallimento di una terapia di prima linea basate su PI/r

Il fallimento virologico ad un regime contente Darunavir/ r o Atazanavir/r + 2 NRTI è molto raramente associato ad oggi alla selezione di mutazioni associate a resistenza ai farmaci del regime; non abbiamo al momento dati certi sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Fallimento virologico nelle linee terapeutiche più avanzate

Resistenza a NNRTI, NRTI, IP, sensibilità a INI
In questo contesto, sono numerosi e convincenti i dati di efficacia virologica a lungo termine relativi all'utilizzo di regimi contenenti gli inibitori dell'integrasi in associazione alla terapia ottimizzata di background; ne sono esempi convincenti gli studi BENCHMRK [56], GS 145 [28], SAILING [32]

Resistenza a NRTI, NNRTI, IP e INI: Il tema è di particolare rilievo in considerazione dell'incremento della prevalenza e dell'incidenza delle mutazioni associate a resistenza a integrasi recentemente segnalato [50]. Negli studi VIKING e in particolare nello studio VIKING-3 [33, 36] a 24 settimane il 69% dei pazienti trattati con regimi includenti DTG 50 mg BID ha HIV-RNA < 50 copie/mL. DTG 50 mg BID mantiene la sua attività antivirale nei confronti della maggioranza dei virus resistenti a RAL e EVG, ma la presenza al basale della Q148 in associazione ad almeno 2 tra le seguenti mutazioni (G140A/C/S, E138A/K/T or L74I) riduce quasi completamente l'attività antivirale di DTG; in linea con questi dati i risultati recentemente pubblicati dello studio VIKING 4 [44]. Uno studio italiano osservazionale ha documentato che l'efficacia di regimi contenenti DTG 50 mg BID in questa popolazione è pari al 52% a 60 mesi [54]; molti dei pazienti con fallimento virologico a DTG 50 mg BID sono attualmente arruolati nello studio BRIGHTE con Fostemsavir [51, 53] e/o nello studio con ibalizumab [52, 55] con tassi di efficacia virologica e sicurezza incoraggianti a 24 settimane, tenendo conto della popolazione considerata.

Grande attenzione andrà posta a report preliminari aneddottici nei quali è stato segnalato che la selezione delle mutazioni G118R e F121Y, descritta peraltro molto raramente nei pazienti in fallimento a RAL, potrebbe essere associata ad un'estesa cross-resistenza a tutti gli INI attualmente in uso [39]. Frequenza e implicazioni in termini di variazioni della capacità replicativa virale e di un possibile sequenziamento intraclasse, legati alla eventuale selezione della R263K in corso di fallimento a DTG sono anch'essi in corso di definizione [46-47].

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

Un altro tema frequentemente all'ordine del giorno è quello della semplificazione terapeutica nei pazienti con regimi complessi, che hanno raggiunto e mantenuto la soppressione virologica. Obiettivi generali di questa ipotesi sono quelli di migliorare la qualità di vita, ridurre le possibili interazioni farmacologiche e il rischio di tossicità a medio e lungo termine, favorire l'aderenza nel tempo alla terapia, premessa indispensabile per il mantenimento del successo virologico.

Quesito clinico - E' la semplificazione della ART consigliabile in pazienti con storia di fallimento virologico?

Statement – Nel paziente con storia di fallimento virologico, laddove possibile, è consigliata una semplificazione con farmaci a barriera genetica elevata [BII].

Vi è uno studio randomizzato recentemente pubblicato, nel quale la semplificazione terapeutica ad un regime contenente E/C/F/TAF e DRV 800 mg (2 compresse die), in pazienti con una storia di almeno due fallimenti virologici, in presenza di virus resistente a 2-3 classi e un regime terapeutico mediano di 5 compresse/die ha portato a risultati

soddisfacenti a 24 settimane [55]. Pur non esistendo al momento dati sufficienti per fornire raccomandazioni in proposito in questa popolazione fragile, vi è urgenza di verificare l'efficacia e la sicurezza dell'introduzione in questo contesto di regimi semplici caratterizzati da una barriera genetica elevata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. N Engl J Med. 2009;361:1548-1559.
2. Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. Nat Med. 2010;16:460-5.
3. Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized,controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. J Infect Dis. 2011;203:960-8.
4. Wilkin TJ, Lalama CM, McKinnon J, et al. A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4+T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256. J Infect Dis. 2012;206:534-42.
5. Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, et al. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial. PLoS ONE 2013, 14: e80157
6. 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: 569-75
7. Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, et al. Reliability and clinical relevance of the HIV-1 drug resistance test in patients with low viremia levels. Clin Infect Dis. 2014;58:1156-64
8. Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB and Eron J.Resistance to HIV integrase strand transfer Inhibitors among clinical specimens in the United states, 2009-2012. Clin Infect Dis 2014; 58: 423-31
9. 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.
10. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, et al. Virologic Failure Following Persistent Low-level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. Clin Infect Dis. 2013 57: 1489-96
11. Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group, Costagliola D, Lodwick R,Ledergerber B, et al. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohortstudy. Lancet Infect Dis. 2012 Feb;12(2):119-27.
12. 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;11:394-407.
13. Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2012; 54:724-732.
14. 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;;60:473-82.
15. Gianotti N, Galli L, Salpietro S, et al. Virological rebound in human immunodeficiency virus-infected patients with or without residual viraemia: results from an extended follow-up. Clin Microbiol Infect. 2013;19:E542-4
16. 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;348:2186-95.
17. 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;369:1169-1178.
18. 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: 466-475.
19. 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;348:2175-2185.
20. 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.
21. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. BENCHMRK Study Teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis. 2013;13:587-96.
22. 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.
23. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. Antivir Ther. 2010; 15:1045-52.
24. Hakim JG, Thompson J, Kityo C et al. Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2017 Nov 3
25. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 2015;163:908-17.
26. Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, et al. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. Antivir Ther. 2009;14(2):285-91..
27. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised,double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2012 Jan;12(1):27-35.
28. Canducci F, Ceresola R, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (s/GSK1349572) using clonal variants selected in patients failing raltegravir. J infect. Dis 2011; 204: 1811- 5.
29. 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;20:795-803.
30. Cossarini F, Galli L, Sagnelli C. et al. Survival of HIV-1 infected multidrug- resistant patients re cycling enfuvirtide after a previous failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51: 179.
31. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013;382:700-8.
32. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis. 2013;207:740-8.
33. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, Vittecoq D, Katlama C, Molina JM, Descamps D, Chene G, Yazdanpanah Y; ANRS 139 TRIO Trial Group. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 59:489-93.
34. Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Four-year outcome of a PI and NRTI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. New Microbiol. 2014;37:145-51
35. Castagna A, Maggiolo F, Penco G. et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir- Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis 2014; 10:354-62
36. Paton NI, Kitio C, Hoppe A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV Therapy in Africa. N Engl J Med 2014; 371: 234-47

37. Thang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. Drugs 2012; 72: e 1-25
38. Malet I, Arriaga LG, Artese A et al. New raltegravir resistance pathways induce broad cross-resistance to all currently used integrase inhibitors. J Antimicrobial Chemother 2014; 69: 2118-22.
39. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2017 Dec/Jan;24(4):132-133.
40. Armenia D, Fabeni L, Alteri C, et al; HIV-1 integrase genotyping is reliable and reproducible for routine clinical detection of integrase resistance mutations even in patients with low-level viraemia. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1865-7.
41. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, et al. AIDS. 2015 Jan 28;29(3):373-83. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in Treated HIV-1-infected patients. AIDS. 2015;29:373-83.
42. Boyd MA, Moore CL, Molina JM, et al. Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. Lancet HIV. 2015;2:e42-51.
43. Akil B, Blick G, Hagins DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. Antivir Ther. 2015;20:343-8.
44. Fourati S, Charpentier C, Amiel C, et al; Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1507-12 2015.
45. Singhroy DN, Wainberg MA, Mesplède T, Combination of the R263K and M184I/V resistance substitutions against dolutegravir and lamivudine decreases HIV replicative capacity. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:2882-5.
46. Oliveira M, Mesplède T, Moïsi D, Ibanescu RI, Brenner B, Wainberg MA. The dolutegravir R263K resistance mutation in HIV-1 integrase is incompatible with the emergence of resistance against raltegravir. AIDS. 2015;29:2255-2260.
47. Ortu M, Vitiello P, Adorni F, Rossotti R, Di Vincenzo P, Viganò O, Galli M, Rusconi S. Does GSS still maintain relevance on HAART outcome after the introduction of newest active antiretroviral drugs? 48 weeks results. Curr HIV Res 2011;9:625-629.
48. Feng M, Sachs NA, XU M, et al. Doravirine suppresses common nonucleosides reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations. Antimicrob Agents Chemotther 2016;60:2241-7.
49. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. AIDS. 2017 Jun 19;31(10):1425-1434.
50. Li Z, Zhou N, Sun Y, et al. Activity of the HIV-1 attachment Inhibitor BMS- 626529, the active component of the prodrug BMS-663068, against CD4-independent viruses and HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:4172-80.
51. Pace CS, Fordyce MW. Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadht and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62: 1-9.
52. Castagna A, Ferrara M, Galli L, et al, Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus. J Antimicrob Chemother 2017; October 24doi: 10.1093/jac/dkx371.
53. Lewis S, FesselJ, Emu B et al. Long-acting ibalizumab in patients with multidrug resistant HIV-1. Abstract 449LB, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7 2017; Seattle
54. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, HIV-1-Infected Participants: Day 8 and Week 24 Primary Efficacy and Safety Results (BRIGHTE Study, Formerly 205888/AI438-047 16th European AIDS Conference, Milan 25-27 October 2017.
55. Huhn GD, Tebas P, Gallant J et al. A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;74:193–200.
56. Hofstra LM, Mudrikova T, Stam AJ, et al. Residual viremia is preceding viral blips and persistent low-level viremia in treated HIV-1 patients. PLoS One. 2014;9(10):e110749.
57. Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A et al. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. J Antimicrob Chemother. 2017;72(3):855-865
58. Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, et al. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. Antivir Ther. 2009;14:285-291.

P.I.C.O QUESTIONS: ELENCO GENERALE

Tabella 1a - ***Diagnostica Virologica***: monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV

Informal questions	PICO questions			
	Population	Intervention	Comparison	Outcome
La valutazione della concentrazione dell'HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) è necessaria nei pazienti con infezione da HIV naive alla ART?	Pazienti con infezione da HIV naïve alla ART	Rilevamento della viremia	Assenza di rilevamento della viremia	• Progressione della malattia • Numero dei CD4+ • Soppressione virologica • Fallimento virologico • Comparsa resistenze
Il monitoraggio stretto della viremia (ogni 2-8 settimane fino al raggiungimento della soppressione virologica, ossia del raggiungimento della viremia a valori "non misurabili") è necessario nei pazienti con infezione da HIV che hanno iniziato la ART da <6 mesi?	Pazienti con infezione da HIV che hanno iniziato la ART da <6 mesi	Rilevamento della viremia ogni 2-8 settimane fino al raggiungimento della soppressione virologica	Valutazione della viremia a 6 mesi dall'inizio della ART	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Comparsa resistenze
Il monitoraggio ogni 3/4 mesi della viremia nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica (cioè HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni) è sufficiente ?	Pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica	Rilevamento della viremia ogni 3/4 mesi	Valutazione della viremia a intervalli >3/4 mesi	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Comparsa resistenze
Il monitoraggio ogni 6 mesi della viremia nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica (cioè HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni) stabile è sufficiente?	Pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica stabile (cioè HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni)	Rilevamento della viremia ogni 6 mesi	Valutazione della viremia a intervalli < di 6 mesi	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Comparsa resistenze
La valutazione della presenza di viremia residua (ossia di viremia rilevabile <50 copie/mL) è indicata	Pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica stabile (cioè HIV-	Rilevamento della viremia sotto le 50 cp/mL con test	Mancanza di una misurazione della viremia al di sotto delle 50	• Fallimento virologico • Comparsa resistenze • Eventi AIDS

in pazienti con infezione da HIV con soppressione virologica stabile (cioè da almeno 2 anni)?	RNA <50 copie/mL da almeno 2 anni)	ultrasensibili	copie/mL con test ultrasensibili	• Eventi non AIDS •
La valutazione della viremia è necessaria nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica che cambiano ART per semplificazione o tossicità?	Pazienti coni infezione da HIV in soppressione virologica che cambiano ART	Rilevamento della viremia	Assenza di rilevamento della viremia	• Progressione della malattia • Numero di CD4+ • Soppressione virologica • Fallimento virologico • Comparsa resistenze

*Tabella 1b - **Diagnostica Virologica**: Impiego del test di resistenza in proteasi e trascrittasi inversa*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti con infezione da HIV di nuova diagnosi?	Pazienti con infezione da HIV di nuova diagnosi	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico o inizio terapia in assenza del risultato del test genotipico	• Progressione della malattia • Soppressione virologica • Fallimento virologico • Numero CD4+
La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria prima dell'inizio della terapia nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART e in infezione cronica?	Pazienti con infezione da HIV naïve alla ART con infezione cronica	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico o inizio terapia in assenza del risultato del test genotipico	• Progressione della malattia • Soppressione virologica • Fallimento virologico • Numero CD4+
La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria prima dell'inizio della terapia nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART e in infezione acuta?	Pazienti con infezione da HIV naïve alla ART con infezione acuta al momento della diagnosi	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico o inizio terapia in assenza del risultato del test genotipico	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Numero dei CD4+
La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti in 'fallimento virologico' (cioè 2 valori consecutivi di viremia > 200 copie/mL)?	Pazienti che falliscono ART	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Numero dei CD4+ • Emergenza di resistenza • Eventi AIDS • Eventi non AIDS
La valutazione della farmaco-resistenza in proteasi e trascrittasi inversa è necessaria nei pazienti in 'fallimento virologico a basso numero di copie' (cioè 2 valori consecutivi di viremia nel range di 50-200 copie/mL)?	Pazienti che falliscono ART	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Numero dei CD4+ • Emergenza di resistenza • Eventi AIDS • Eventi non AIDS

*Tabella 1c - **Diagnostica Virologica**: Impiego del test di resistenza in integrasi*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria nei pazienti con infezione da HIV naïve alla ART?	Pazienti con infezione da HIV naïve alla ART	Test genotipico di resistenza in integrasi	Assenza del test genotipico di resistenza in integrasi	• Numero dei CD4+ • Soppressione virologica • Fallimento virologico
La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria in pazienti con infezione da HIV che iniziano un primo regime o regimi successivi contenenti inibitori dell'integrasi?	Pazienti con infezione da HIV che iniziano una ART con inibitore dell'integrasi	Test genotipico di resistenza in integrasi	Assenza del test genotipico di resistenza in integrasi	• Numero dei CD4+ • Soppressione virologica • Fallimento virologico
La valutazione della farmaco-resistenza nell'integrasi è necessaria nei pazienti con infezione da HIV che hanno fallito un regime contenente un inibitore dell'integrasi?	Pazienti con infezione da HIV che falliscono ART con inibitore dell'integrasi	Test genotipico di resistenza in integrasi	Assenza del test genotipico di resistenza in integrasi	• Numero dei CD4+ • Soppressione virologica • Fallimento virologico • Progressione clinica

*Tabella 1d - **Diagnostica Virologica**: Valutazione della presenza della farmaco-resistenza nel DNA provirale in pazienti in soppressione virologica*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**

La valutazione della farmaco-resistenza nel DNA provirale è indicata nei pazienti con infezione da HIV in soppressione virologica prima di una semplificazione terapeutica?	Pazienti con infezione da HIV in ART valutati per la semplificazione della ART	Test genotipico di resistenza nel DNA provirale	Assenza del test genotipico di resistenza nel DNA provirale	• Soppressione virologica • Fallimento virologico

Tabella 1e - ***Diagnostica Virologica****: Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA virale*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
***La* determinazione dell'HIV-DNA quantitativo al momento della diagnosi è indicata per una corretta pianificazione terapeutica?**	Pazienti con infezione da HIV	Test di quantificazione del HIV-DNA totale	Assenza di quantificazione del HIV-DNA totale	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Blip virali • Numero dei CD4+ • Eventi AIDS • Eventi non-AIDS • Progressione clinica
La determinazione dell'HIV-DNA quantitativo è indicata prima di una semplificazione terapeutica?	Pazienti in ART valutati per la semplificazione della ART	Test di quantificazione del HIV-DNA totale	Assenza di quantificazione del HIV-DNA totale	• Soppressione virologica • Fallimento virologico • Blip virali • Numero dei CD4+ • Eventi AIDS • Eventi non-AIDS • Progressione clinica

Tabella 2 - ***Diagnostica Immunologica***

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
Il monitoraggio del numero assoluto dei CD4+ associato al valore percentuale di CD4+ e al rapporto CD4/CD8 è un miglior indicatore di recupero immunologico rispetto al monitoraggio della sola conta di CD4+?	• Pazienti HIV+ naïve alla ART • Pazienti in ART	Monitoraggio: • Numero di CD4+, • Percentuale di CD4+ • Rapporto CD4/CD8	Monitoraggio esclusivo del numero dei CD4+	• Assenza del recupero immunologico • Eventi AIDS • Eventi non-AIDS
In quali contesti clinici l'associazione dei sopracitati marcatori può fornire un effettivo vantaggio?	• Pazienti HIV+ naïve alla ART • Pazienti in ART • Pazienti HIV+ naïve alla ART con CD4+ < 100 cell/µL	Monitoraggio: • Numero di CD4+, • Percentuale di CD4+ • Rapporto CD4/CD8	Monitoraggio esclusivo del numero assoluto dei CD4+	• Assenza del recupero immunologico • Eventi AIDS • Eventi non-AIDS
Si può ridurre la frequenza di monitoraggio del numero di CD4+ a un intervallo > 6 mesi in pazienti HIV+ in ART stabilmente efficace (HIV-RNA <50 cp/mL e conta CD4+ >500 cell/µL da almeno 2 anni)?	Pazienti HIV+ in ART con stabile soppressione di HIV-RNA < 50 cp/mL e conta CD4+ > 500 cell/µL	Intervallo di valutazione del numero di CD4+ a $\geq$ 6 mesi	Intervallo di valutazione del numero di CD4+ < 6 mesi	• Eventi AIDS • Eventi non-AIDS • Declino CD4+ < 500 cell/µL

Tabella 3a - ***Quando iniziare****: infezione acuta da HIV*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
In pazienti HIV con infezione acuta c'è un vantaggio all'inizio immediato della ART, prima dei risultati dei test genotipico per HIV e genetico per HLA-B5701?	Pazienti HIV+ con infezione acuta, entro le prime 4 settimane dal possibile contagio (Fiebig I-III)	Iniziare la ART prima dei risultati del test genotipico per HIV e del test genetico per HLA-B5701	Iniziare la ART sulla base dei test genotipico per HIV e genetico per HLA-B5701	• Numero dei CD4+ • Riduzione della carica virale < 5 copie/mL • Scomparsa dei sintomi associa all'infezione acuta da HIV (es febbre, s. mononucleosica meningite asettica, ecc.)

Tabella 3b - ***Quando iniziare****: infezione cronica da HIV*

Informal questions	PICO questions			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
In pazienti HIV naïve con CD4+ > 500 cell/µL, c'è un beneficio a iniziare la ART rispetto ad aspettare di iniziare quando la conta di CD4+ è < 500 cell/µL?	Pazienti HIV naïve alla ART	Iniziare la ART con qualsiasi numero di CD4+	Iniziare la ART quando il numero di CD4+ < 500 cell/µL	• Morte • Recupero del numero dei CD4+ • Progressione in AIDS • Progressione verso eventi non-AIDS definenti (tumori

				non-AIDS, CVD, NCI), • Trasmissione di HIV in coppie sierodiscordanti
In pazienti con AIDS e polmonite da Pneumocystis jirovecii c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticipare la ART al termine del trattamento della polmonite?	Pazienti HIV naïve alla ART con Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*	Iniziare la ART immediatamente	Iniziare la ART al termine della terapia per la polmonite	• Numero dei CD4+ • HIV-RNA <50 copie/mL • Insorgenza IRIS • Morte
In pazienti con AIDS e Tubercolosi polmonare c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticipare la ART dopo 15 giorni di terapia?	Pazienti HIV naïve alla ART con TBC polmonare	Iniziare la ART durante la terapia (4-8 settimane) per la TBC	Iniziare la ART al termine della terapia per la polmonite (6 mesi)	• Numero dei CD4+ • HIV-RNA <50 copie/mL • Insorgenza IRIS • Durata terapia anti-TBC • Morte
In pazienti con AIDS e Tubercolosi meningea c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a terminare la terapia per la TBC?	Pazienti HIV naïve alla ART con TBC meningea	Iniziare la ART durante la terapia (4-8 settimane) per la TBC	Iniziare la ART al termine della terapia per la TBC	• Numero dei CD4+ • HIV-RNA <50 copie/mL • Insorgenza IRIS • Durata terapia anti-TBC • Morte
In pazienti con AIDS e criptococcosi meningea c'è un beneficio a iniziare la ART immediatamente rispetto a posticiparla dopo trattamento?	Pazienti HIV naïve alla ART con criptococcosi meningea	Iniziare la ART durante la terapia d'induzione per la meningite criptococcica	Iniziare la ART al termine della terapia d'induzione per la criptococcosi meningea	• Numero dei CD4+ • HIV-RNA <50 copie/mL • Insorgenza IRIS • Durata terapia anti-TBC

*Tabella 4a - **Come iniziare**: infezione acuta da HIV*

Informal questions	**PICO questions**			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
L'aggiunta di almeno un'ulteriore molecola alla 'ART tradizionale' a tre farmaci offre vantaggi in termini di efficacia virologica nel trattamento dell'infezione acuta da HIV?	Pazienti HIV+ naïve con infezione acuta	ART a 4 farmaci	ART tradizionale	• Soppressione virologica • Tempo di soppressione virologica • Tossicità • Comorbidità • Aderenza • Eventi avversi di grado 3 o 4 Emergenza di resistenze

*Tabella 4b - **Come iniziare**: infezione cronica da HIV*

Informal questions	**PICO questions**			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
Con quale 'backbone' nucleos(t)idico è meglio iniziare in termini di efficacia e tollerabilità nel paziente HIV+ naïve?	Pazienti HIV+ naïve alla ART in cui l'opzione del terzo farmaco sia INI, IP/b o NNRTI	TDF+FTC TAF+FTC ABC+3TC	TAF+FTC; ABC+3TC TDF+FTC; ABC+3TC TDF+FTC; TAF+FTC	• Soppressione virologica • Tossicità • Comorbidità • Eventi avversi di grado 3 o 4 • Emergenza di resistenze
Con quale terzo farmaco è meglio iniziare in termini di efficacia e tollerabilità nel paziente HIV+ naïve?	Pazienti HIV+ naïve alla ART	DRV/cobi DRV/r RPV; EVG/cobi DTG RAL RAL QD ATV/rtv DRV/cobi/FTC/TAF ATV/cobi	DRV/cobi DRV/r RPV EVG/cobi DTG RAL ATV/rtv EFV	• Soppressione virologica • Tossicità • Comorbidità • Eventi avversi di grado 3 o 4 • Emergenza di resistenze
La ART con almeno tre principi antiretrovirali attivi in singola compressa (3D-STR) offre vantaggi in termini di efficacia, qualità di vita e aderenza rispetto ai regimi terapeutici con gli stessi 3 principi attivi, ma con più compresse (3D-MTR) nella terapia iniziale del paziente HIV+ naïve?	Pazienti HIV+ naïve alla ART	3D-STR	3D-MTR	• Soppressione virologica • Tossicità • Comorbidità • Aderenza • Qualità della Vita • Eventi avversi di grado 3 o 4 Emergenza di resistenze
La Dual Therapy (ossia due principi antiretrovirali attivi) (2D) è un'opzione terapeutica efficace	Pazienti HIV+ naïve alla ART	ART a due farmaci (2D)	ART a tre farmaci (3D)	• Soppressione virologica • Tempo di soppressione virologica

alla pari della ART con tre principi antiretrovirali attivi (3D) nel paziente HIV+ naïve?				• Aderenza • Tossicità • Comorbidità • Aderenza • Qualità della Vita • Eventi avversi di grado 3 o 4 • Emergenza di resistenze
L'aggiunta di un quarto farmaco ad una ART composta da almeno tre principi antiretrovirali attivi (4D), offre vantaggi in termini di efficacia terapeutica nel trattamento di pazienti HIV+ naïve con infezione cronica e con carica virale > 500.000 cp/mL?	Pazienti HIV+ naïve alla ART, con alta carica virale >500.000 copie/mL	ART a 4 farmaci (4D)	ART a tre farmaci (3D)	• Soppressione virologica • Tempo di soppressione virologica • Aderenza • Tossicità • Comorbidità • Eventi avversi di grado 3 o 4 • Emergenza di resistenze

Tabella 5 - ***Ottimizzazione***

Informal questions	**PICO questions**			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 principi attivi (d'ora in poi anche 'farmaci') con più compresse, il passaggio a regimi che contemplano ART a 3 principi attivi in una singola compressa, può migliorare la durata della risposta virologica, l'aderenza e/o la qualità della vita?	Pazienti in soppressione virologica con terapie con 3 farmaci e pillole multiple, che includono 2 NRTI più NVP o EFV o 2 NRTI più PI/r.	3D-STR	Prosecuzione del regime di ART in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della vita
In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci, il passaggio a regimi a 2 farmaci può mantenere la risposta virologica, migliorare la tollerabilità o ridurre la tossicità?	Pazienti in terapia con 3 farmaci, con tossicità da ART in atto o potenziale e viremia <50 copie/mL	• ATV/r o ATV/cobi+3TC o FTC • DRV/r o DRV/cobi+3TC o FTC • DRV/r o DRV/cobi+RAL • DRV/r o DRV/cobi+RPV • DTG+3TC o FTC • DTG+RPV	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita • Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Eventi non-AIDS
In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci, il passaggio a monoterapia con un PI associato a booster o con DTG può mantenere la risposta virologica, migliorare la tollerabilità o ridurre la tossicità?	Pazienti in ART stabile, con viremia <50 copie/mL e tossicità in atto (o a rischio di tossicità) da analoghi nucleosidici	• DRV/r o DRV/cobi • ATV/r o ATV/cobi • PI boosted • DTG	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita • Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Eventi non-AIDS
In pazienti in trattamento efficace con ART a 3 farmaci contenente PI associato a booster o NNRTI, il passaggio a regimi contenenti InSTI o RPV può, mantenendo la risposta virologica, migliorare la tollerabilità, ridurre la tossicità o modificare le interazioni farmacologiche?	Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente IP associato a booster	• RPV/FTC/TDF • EVG/COBI/FTC/TDF • Da PI/r a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico • Da PI/r a DTG mantenendo invariato il backbone nucleosidico in pazienti con Framingham Score >10% o	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita

		età > 50 anni • Da PI/r a MVC, mantenendo invariato il backbone nucleosidico, in pazienti con tropismo R5 (determinato su HIV-DNA) • DTG/3TC/ABC • Da regimi contenti TDF in qualunque modalità		• Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Miglioramento interazioni farmacologiche • Eventi non-AIDS
	Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente NNRTI	• Da regimi contenenti NNRTI a EVG/COBI/FTC/TDF FDC • Da EFV/FTC/TDF in STR a RPV/FTC/TAF in STR • Da regimi contenti TDF in qualunque modalità	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita • Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Miglioramento interazioni farmacologiche • Eventi non-AIDS
	Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente PI associati a booster o NNRTI	• DTG/3TC/ABC	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita • Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Miglioramento interazioni farmacologiche • Eventi non-AIDS
In pazienti in trattamento con ART a 3 farmaci contenente TDF/FTC, il passaggio a regimi contenenti ABC/3TC o TAF/FTC può mantenere la risposta virologica migliorare la tollerabilità, ridurre la tossicità o modificare le interazioni farmacologiche?	Pazienti in ART stabilmente efficace che include TDF/FTC	• Da TDF/FTC +ATV/r a ABC/3TC + ATV • Switch o confronto tra regimi contenenti ABC/3TC da regimi contenenti TDF/FTC • Da EVG/COBI/FTC/TAF in STR con insufficienza renale con clearance della creatinina tra 30-69 mL/min • Da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTCTDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) • EVG/COBI/FTC/TAF • Da EFV/FTC/TDF in STR a RPV/FTC/TAF in STR • Da RPV/FTC/TDF in STR aRPV/FTC/TAF in STR	Prosecuzione del regime di ART a tre farmaci in atto	• Mantenimento della soppressione virologica • Emergenza di resistenze e riduzione di opzioni terapeutiche future (FDO) • Mantenimento del numero dei CD4+ • Aderenza • Qualità della Vita • Miglioramento degli Indicatori metabolici (lipidi, funzionalità renale, densità minerale ossea) • Riduzione/scomparsa Tossicità • Miglioramento interazioni farmacologiche • Eventi non-AIDS

Tabella 6 – ***Fallimento Terapeutico***

Informal questions	**PICO questions**			
	Population	**Intervention**	**Comparison**	**Outcome**
E' utile il sequenziamento di HIV nel fallimento a basse copie, durante ART?	Pazienti che falliscono ART	Test genotipico di resistenza	Assenza del test genotipico	• Risposta virologica • Fallimento virologico • Numero dei CD4+ • Emergenza di resistenza • Eventi AIDS

				• Eventi non AIDS
E' indicata la determinazione del Therapeutic Drug Monitoring (TDM) per i farmaci in uso in pazienti in fallimento virologico in assenza di mutazioni di resistenza?	Pazienti HIV+ con fallimento virologico	TDM	Non esecuzione del TDM	• Recupero del controllo virologico • Emergenza di comorbidità • Progressione della malattia
E' indicato il potenziamento della ART con un quarto farmaco nei pazienti con frequenti blip virali?	Pazienti HIV+ con blip virali	Aggiunta del quarto farmaco	Prosecuzione del regime di ART in atto	• Recupero del controllo virologico • Emergenza di comorbidità • Progressione della malattia
E' la semplificazione della ART consigliabile in pazienti con storia di fallimento virologico?	Pazienti HIV+ con storia di fallimento alla ART	Riduzione del numero di farmaci o compresse nel regime	Prosecuzione del regime di ART in atto	• Persistenza della risposta virologica • Emergenza di resistenza • Riduzione di opzioni farmacologiche future • Aderenza • Qualità della vita • Riduzione/scomparsa tossicità • Emergenza di comorbidità • Progressione della malattia

SEZIONE 2
Aspetti peculiari di gestione del paziente e della Terapia Antiretrovirale

CONTINUITÀ DI CURA

Per continuità di cura (*continuum of care*) si intende un percorso costituito dalla *diagnosi*, la presa in carico del paziente nel progetto di cura (*linkage to care*), l'inizio della terapia e l'aderenza ai farmaci (*engagement in care)*, ed il mantenimento in cura (*retention in care*). E' un concetto peculiare delle patologie croniche, anche infettive, fra cui in primo luogo l'infezione da HIV, che richiedono l'erogazione di assistenza per un periodo lungo, talvolta indefinito, subito dopo aver posto la diagnosi e indipendentemente dall'aver avuto accesso al trattamento.

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

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

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

Nelle Tabelle a seguire sono illustrati alcune possibili azioni a sostegno dei principi alla base della *continuità di cura*, che implicano sia una rilevazione di efficacia sia possibili interventi di miglioramento del percorso assistenziale.

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

La verifica attiva e proattiva di tutte le fasi della *continuità di cura* si associa a risultati terapeutici migliori (miglior sopravvivenza a lungo termine), in particolare nei soggetti con livelli di CD4+ più bassi (<200 cellule/µL).	• Illustrare i vantaggi associati alla diagnosi precoce e alla stadiazione; • Illustrare i vantaggi associati all'adesione al percorso diagnostico-terapeutico; • Monitorare sistematicamente il mantenimento in cura di tutti gli individui in follow-up. Ad ogni visita: • Definire con il paziente il percorso diagnostico-terapeutico; • Verificare la comprensione delle indicazioni prescritte e delle informazioni fornite. In caso di mancato rispetto degli appuntamenti: • Verificare le cause; • Elaborare con il paziente le strategie di rimozione degli ostacoli; • Avvalersi della collaborazione di altre figure professionali; • Avvalersi dell'utilizzo di materiale informativo, qualora esistente.	[AII]	[1,2,3]
Nelle diverse fasi della *continuità di cura* è opportuno mettere a disposizione vari servizi necessari a soddisfare le specifiche esigenze del paziente.	• Coinvolgimento di tutte le figure sanitarie, con la specifica competenza ed esperienza professionale; • Coinvolgimento delle associazioni di pazienti; • Approccio empatico nella relazione con il paziente; • Personalizzazione degli interventi sulla base delle specifiche esigenze del singolo paziente; • Favorire in ogni modo la motivazione e il coinvolgimento del paziente, rendendolo protagonista del proprio percorso terapeutico.	[BII]	[2,4]
I momenti più a rischio per l'abbandono del progetto di cura sono: • Dopo una diagnosi precoce (screening) e prima della prima visita clinica; • Prima dell'inizio della terapia, in particolar modo se il paziente è asintomatico; • I mesi successivi all'inizio della terapia, in particolare in assenza di sintomi e patologie acute, e anche in pazienti in successo terapeutico.	• Rinforzare le ragioni dello screening e il costo/beneficio per la persona; • Ottimizzare il *counselling* alla diagnosi; • Preparare adeguatamente il paziente per l'inizio della terapia; • Illustrare i benefici per la salute derivanti da una corretta assunzione del trattamento; • Illustrare i benefici nel limitare o azzerare a lungo temine il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV per via sessuale; • Individuare insieme al paziente la più opportuna modalità di somministrazione; • Rassicurare sulla possibilità di gestire adeguatamente eventuali effetti collaterali; • Elaborare un programma diagnostico-terapeutico più assiduo (ma sempre personalizzato) durante i primi mesi di osservazione e dopo l'inizio della terapia; • Avvalersi di un supporto psicologico; • Laddove disponibili, inserire elementi di motivazione per il paziente, specie nelle fasi di *follow-up*.	[BII]	[5]
Alcune popolazioni di pazienti presentano maggiori fattori di rischio per la perdita al follow-up.	• Porre maggiore attenzione nelle popolazioni fragili, talvolta peculiari per condizione. In particolare (ma non esaustivamente) si segnalano le seguenti condizioni o situazioni: genere femminile, adolescenza e giovane età, gravidanza e periodo *post-partum*, uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, patologie di abuso, violenza domestica, malattie psichiatriche, detenzione (attuale e/o pregressa), persone senza fissa dimora e/o emarginate, condizioni stigmatizzanti (es.: MSM, transgender, stranieri, ecc.); • Avvalersi di operatori sanitari di altre specializzazioni e/o di associazioni operanti sul territorio; • Avvalersi di una rete di supporto sociale.	[CIII]	[6,7] [8]
L'indicatore di percorso della *continuità di cura* non è al momento standardizzato e deve essere adattato allo specifico contesto clinico.	• Registrazione dei successi e fallimenti nelle azioni di screening e diagnosi; • Registrazione e verifica della regolarità delle visite, dell'esecuzione degli esami di laboratorio, del rispetto degli appuntamenti e del ritiro dei farmaci; • Registrazione delle azioni della (ri)presa in carico (vedi di seguito).	[AII]	[9]

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Un miglior rapporto medico-paziente può svolgere un ruolo decisivo.	• Formare il personale medico sulla rilevanza della *continuità di cura*, sulle strategie di monitoraggio e sulle azioni volte a favorirlo; • Dare opportunità al paziente di discutere con lo staff curante delle problematiche emerse e di valutare un eventuale cambio del medico curante.	[BI]	[2, 4, 10]
Il personale infermieristico può svolgere un ruolo fondamentale.	• Formare il personale infermieristico e altre figure professionali coinvolte nell'attività quotidiana dei centri di cura sull'importanza del percorso di salute; • Supportare il paziente nella realizzazione delle varie tappe e fasi del percorso diagnostico-terapeutico che lo attende; • Verificare l'aderenza alla terapia e alle visite.	[BI]	[6, 11]

La presenza di persone "pari" si associa ad un maggiore mantenimento in cura.	• In caso di isolamento sociale o se il paziente sembra dimostrarne il bisogno, attivarsi per stabilire un contatto con membri delle associazioni (di volontariato) o di persone "pari" che possano accompagnare e istruire il paziente nel percorso diagnostico-terapeutico; • Favorire la comunicazione con il personale sanitario; • Fornire materiale educazionale e di supporto anche con web ed *app* per *smartphone*; • Diminuire l'isolamento psicologico e sociale.	[BI]	[12] [13, 14,15]
Ricordare gli appuntamenti.	• Contatto telefonico (o via email/sms) nei giorni precedenti alla visita clinica.	[BI]	[12]
Nel caso di mancato mantenimento in cura, il paziente può giovarsi di un programma per il ripristino della presa in carico.	• Contattare telefonicamente il paziente (in particolare, a scelta in caso di mancato appuntamento per esami/prelievo, appuntamento con il medico, ritiro dei farmaci – fare comunque un *check* annuale); • Indagare i motivi per l'abbandono e proporre delle soluzioni; • Ridefinire il programma diagnostico-terapeutico in accordo con il paziente; • Sostenere il paziente con un supporto psicologico e la partecipazione a gruppo di "pari" dedicati e/o favorire contatti con le associazioni di pazienti; • Coinvolgere, in accordo con il paziente, una o più persone significative del suo mondo affettivo (partner, familiari, amici).	[BIII]	[12]
Ridurre i tempi di attesa per la ripresa in cura e/o valutare il cambio di struttura sanitaria (anche temporaneamente).	• Prevedere la possibilità di eseguire i prelievi/esami e/o la visita con modalità differenti rispetto agli appuntamenti schedulati; • Indicare a fine visita una data certa per il prossimo incontro; • Valutare il trasferimento, anche temporaneo, presso altra struttura in caso di impossibilità di "incontro" con le esigenze del paziente.	[CIII]	[12]

Stima italiana della continuità di cura

Attraverso una collaborazione tra l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e le principali coorti europee di pazienti con infezione da HIV (EuroCoord), è stata valutata la continuità di cura per 11 paesi dell'Unione Europea nel 2013 [1-2]. Per l'Italia, sulla base dei dati della coorte ICONA [3], è stato stimato un numero totale di 128.100 persone viventi con infezione da HIV (prevalenza dello 0.25%), di cui il 90% diagnosticati, l'80% dei quali trattati con ART e di questi l'82% con ottenimento della soppressione virale (corrispondente al 59% di soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL sull'intero insieme di persone con infezione da HIV nel nostro paese).
Questa stima è sostanzialmente consistente con quelle prodotte dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, basati su i dati derivanti dal Sistema Nazionale di Sorveglianza HIV, applicando il modello elaborato da *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), che indicavano per l'anno 2012 un numero di persone viventi con HIV in Italia pari a 125-135.000 casi, delle quali l'11-13% non a conoscenza dell'infezione. Questo porta a circa 120.000 persone diagnosticate di cui il 15% non è stato inserito o mantenuto in cura con un totale di persone in cura pari a circa 102.000 [4].
E' stata inoltre elaborata una stima della continuità di cura per l'anno 2014 [5] attraverso uno studio retrospettivo nazionale da cui risulta che dei 10.262 soggetti diagnosticati con infezione da HIV e presi in carico, il 95,6% risultava in terapia e di questi l'85,7% aveva viremia soppressa. Una seconda survey nazionale, condotta su 170 centri clinici negli anni 2012 e 2014, rilevava nel 2014 un incremento del 6,3% del numero di soggetti diagnosticati e seguiti (100.049 vs 94.146) e dell'11,4% di quelli in trattamento (91.916 vs. 82.501). Il dato della soppressione virologica è disponibile solo per il 2014 ed è pari all'87,7% delle persone in terapia [6].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Continuità di cura

1. Shah M, Risher K, Berry SA, Dowdy DW. The epidemiologic and economic impact of improving HIV testing, linkage, and retention in care in the United States. Clin Infect. Dis 2016;62:220-229
2. Brennan A, Browne JP, et al. A systematic review of health service interventions to improve linkage with or retention in HIV care. AIDS Care. 2014; 26:804-812.
3. Mugavero MJ. Elements of the HIV Care Continuum: Improving Engagement and Retention in Care. Top Antivir Med. 2016;24:115-119.
4. Gardner LI, Giordano TP, Marks G. et al. Enhanced personal contact with HIV patients improves retention in primary care: a randomized trial in six U.S. HIV clinics. Clin Infect Dis. 2014;59:725-734.
5. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. Clin Infect Dis. 2011;52:793-800.
6. Lourenco L, Colley G, Nosyk B et al. High Levels of Heterogeneity in the HIV Cascade of Care across Different Population Subgroups in British Columbia, Canada. PlosOne. 2014; 9:e115277.
7. Nachega JB, Uthman OA, et al. Addressing the Achilles' Heel in the HIV Care Continuum for the Success of a Test-and-Treat Strategy to Achieve an AIDS-Free Generation. Clin Infect Dis. 2014;59 Suppl 1:S21-7.
8. Talbertt-Slage K.,Canavan ME, Rogan EM et al. State variation in HIV/AIDS health outcomes: the effect of spending on social services and public health. AIDS 2016; 30: 657-663.

9. Gourlay AJ, Pharris AM, Noori T, Supervie V, Rosinska M, van Sighem A, Touloumi G, Porter K. Towards standardized definitions for monitoring the continuum of HIV care in Europe. AIDS. 2017;31:2053-2058.
10. Vermund SH, Mallalieu EC, Van Lith LM, Struthers HE. Health Communication and the HIV Continuum of Care. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Jan 1;74 Suppl1:S1-S4.
11. de Bruin M, Oberjé EJM, Viechtbauer W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a nurse-delivered intervention to improve adherence to treatment for HIV: a pragmatic, multicentre, open-label, randomised clinical trial. Lancet Infect Dis. 2017;17:595-604.
12. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. Ann Intern Med. 2012;156:817-833.
13. JM Simoni, D Huh, PA Frick, et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009;52:52:465-473.
14. Shade SB, Steward WT,Koester KA et al. Health information technology interventions enhance care completion, engagement in HIV care and treatment, and viral suppression among HIV-infected patients in publicly funded settings. J Amer Med Inform Assoc 2015; 22:e104-e111.
15. Hightow-Weidman LB, Muessig KE, Bauermeister JA, LeGrand S, Fiellin LE. The future of digital games for HIV prevention and care. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12: 501-507.

Stima italiana della continuità di cura

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Continuum of HIV care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. Stockholm: ECDC; 2017.
2. Gourlay A, Noori T, Pharris A, et al; European HIV Continuum of Care Working Group. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. Clin Infect Dis. 2017;64:1644-1656.
3. ICONA. http://www.fondazioneicona.org/_new/
4. Mammone A., Pezzotti P, Regine V et al. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data, AIDS 2016; 30;1131-1136.
5. Raimondo M, Camoni L, Suligoi B, Pezzotti P, and CARPHA Study Group. HIV-Positive Individuals on Antiretroviral Therapy and with Viral Load Suppressed in 12 Infectious Diseases Clinics in Italy: Successes and Disparities in the HIV Continuum of Care. AIDS Research and Human Retroviruses. 2017, 33: 575-582.
6. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligoi B, Pezzotti P. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. AIDS Care. 2017, 28: 1-5.

MODELLI DI GESTIONE ASSISTENZIALE

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

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

Dopo l'introduzione della ART questo modello ha presentato progressivamente una variazione nella distribuzione quantitativa degli accessi, dovuta alla riduzione della mortalità e della morbilità acuta ed alla necessità di monitorare in maniera continuativa la efficacia e la eventuale tossicità della ART. Il *Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO* del Ministero della Salute ci indica che per il 2016 [2,3], i ricoveri aventi come diagnosi principale l'infezione da HIV ammontano allo 0.1% del totale dei ricoveri in degenza (6.071), con trend ulteriormente in calo rispetto agli anni precedenti, e allo 0.4% dei ricoveri in regime diurno (8.532), a fronte della stima di circa 100.000 persone seguite [4]. Questo testimonia che la maggior parte dei pazienti accede ai servizi in regime ambulatoriale ed evidenzia la necessità di adeguare i modelli di gestione assistenziale ai dati epidemiologici e clinici.

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

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

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

Gli aspetti di maggiore rilievo sono la maggiore sopravvivenza ed il conseguente invecchiamento della popolazione HIV a cui si associa un aumento delle comorbilità. Stime dell'Istituto Superiore di Sanità nel 2014 [4] indicavano come i soggetti con età > 50 anni fossero più del 40% del totale; i dati ICONA all'ultimo aggiornamento del luglio 2017 mostrano come il 36% dei pazienti nella coorte abbia attualmente più di 50 anni e l'11% superi i 60 anni [10]. Un recente studio [11] condotto sempre a partire dai dati della stessa coorte stima che nel 2035 il 76% dei soggetti seguiti per HIV in Italia avrà età >50 anni (27% >65 anni) e l'89% di questi avrà almeno una comorbilità, con un conseguente raddoppio stimato dei costi per il trattamento delle comorbidità non infettive.

La valutazione clinica deve quindi andare oltre gli aspetti strettamente HIV correlati e ampliarsi con la gestione di comorbilità (es. cardiovascolare, ossea, renale, metabolica), politerapie, patologie geriatriche, condizioni di disabilità e marginalità sociale.
In questo contesto un approccio multidisciplinare, consente di costruire un percorso di cura nel quale si integrano le competenze dello specialista HIV con quelle altri specialisti. Questo modello assistenziale è stato formalizzato e sperimentato in Canada, negli USA e in Inghilterra, con modalità organizzative adeguate ai rispettivi Servizi Sanitari [8, 12,13]: i risultati sono stati positivi laddove la gestione della terapia HIV è rimasta di pertinenza dello specialista in HIV. Una recente metanalisi ha analizzato il modello assistenziale che demanda la gestione del paziente al medico di medicina generale con risultati negativi a conferma del ruolo centrale dello specialista HIV nel percorso diagnostico che terapeutico [14].

L'aumento dei pazienti in età avanzata fa, inoltre, prevedere in futuro la necessità di forme alternative di assistenza quali lungodegenze, residenze protette, riabilitazione, residenze diurne per anziani [15,16,17].

Tabella 1 – Possibili principi nella definizione di modelli assistenziali.

PRINCIPIO	AZIONI A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La diagnosi di infezione da HIV e delle patologie ad essa correlate, la gestione della ART sono di competenza dello specialista infettivologo con *expertise* in HIV.	• Assistenza ospedaliera in regime di ricovero o diurna nei reparti di Malattie Infettive. • Presa in carico ambulatoriale del paziente con infezione cronica. • Accesso ambulatoriale facilitato in modo da favorire la continuità di cura	[AII]	[5,6,7,8]
Il paziente in terapia cronica richiede un approccio che tenga conto delle problematiche HIV e non HIV correlate.	• Integrazione di competenza fra specialista HIV e altre specialità. • Costituzione di un gruppo multidisciplinare. • Percorsi di cura per comorbilità.	[BII]	[8,12,13]
L'invecchiamento della popolazione, le comorbilità e la sindrome geriatrica sono fattori condizionanti la prognosi a lungo termine. L'evoluzione con disabilità deve essere il più possibile prevenuta.	• Integrazione e adattamento delle competenze geriatriche. • Valutazione della disabilità. • Organizzazione percorsi di riabilitazione. • Organizzazione assistenza domiciliare, lungodegenza e residenze protette.	[BIII]	[13,15,16,17]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Legge 5 giugno 190 n.135 - G.U. n.132 del 8/06/1990.
2. Ministero della Salute - Rapporto attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2016; Roma, ottobre 2017.
3. Ministero della Salute - Rapporto attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2015; Roma dicembre 2016.
4. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligoi B, Pezzotti P. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. AIDS Care 2017, 28: 1-5.
5. Lazarus JV, Grongborg Laut K,Safreed-Armon K et al. Disparities among HIV clinic care in Europe: findings from EuroSIDA clinic survey. BMC Infectious Dis 2016; 16:335.
6. Handford C. Tynan AM, Rackal JM et al . Setting and organization of care for persons living with HIV/AIDS (Review). Cochrane Data base and systematic reviews 2006; 3 Art-CD004348.
7. Kimmel AD, Martin EG, Galadima H, et al. Clinical Outcomes of HIV Care Delivery Models in the US: A Systematic Review, AIDS Care. 2016; 28: 1215–1222.
8. Kendall CE, Taljaard M., Jounger J et al. A population-based study comparing patterns of care delivery on the quality of care for persons living with HIV in Ontario. BMJ Open 2015;5:e007428.
9. Lazarus JV, Saafred-Harmon K, Barton SE et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. BMC Medicine 2016; 14:94.

10. ICONA. http://www.fondazioneicona.org/_new/
11. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study. PLoS ONE 2017; 12: e0186638.
12. Chu C., Selwin PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. J Hurban Health 2011; 88:556-566.
13. Waters L, Patterson B , Scourfield A. et al A dedicated clinic for HIV positive individuals aged over 50 years of age: a multidisciplinary experience. Int J STD &AIDS 2012; 23:546-562.
14. Mapp F., Hutchinson J, EstCourt C. A systematic review of contemporary models of shared HIV care and HIV primary care in high-income settings. Int J STD&AIDS 2015; 26:991-997.
15. O'Brien KK, Solomon P, Trentham B et al. Evidence-informed recommendations for rehabilitation with older adults living with HIV: a knowledge synthesis. BMJ Open 2014; 4:e004692.
16. Cahill S, Valdez R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. AmJ Public Health 2013; 103:e7-e15.
17. Cesari M, Marzetti E, Canevelli M. et al. Geriatrics syndrome. How to treat. Virulence. 2017; 8: 577–585.

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Negli anni è divenuta sempre più stringente l'indicazione a proporre l'inizio della terapia come una delle prime azioni successive alla diagnosi di infezione. L'inizio dell' ART rappresenta comunque un momento cruciale del percorso di cura delle persone con HIV/AIDS, il cui successo, che in gran parte dipende dall'aderenza alla ART, richiede *comprensione, accettazione* e *condivisione* da parte del paziente ed è quindi fondamentale che questo assuma un ruolo proattivo nelle decisioni riguardanti il proprio stato di salute [1].
La *relazione medico-paziente* risulta determinante per garantire il successo a lungo termine della terapia e dovrebbe essere caratterizzata da:

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

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

La valutazione del grado di preparazione o *"readiness"* del paziente a iniziare la ART attraverso l'utilizzo di apposite scale di valutazione, rappresenta un altro momento di grande rilevanza nel percorso terapeutico del paziente. Fermo restando la chiara indicazione a iniziare il trattamento antiretrovirale con la maggiore celerità possibile, un livello soddisfacente di *readiness* si associa spesso a un minore rischio di bassa aderenza alla ART e quindi del rischio di fallimento terapeutico e progressione di malattia. [2-3].

In merito a questioni specifiche della patologia è importante:

- ✓ Condividere con il paziente le basi eziopatogenetiche dell'infezione da HIV e della sua evoluzione, nonché i vantaggi e i relativi svantaggi della ART;
- ✓ Illustrare al paziente che la ART prevede un'associazione farmacologica scelta in base alle caratteristiche e alle necessità del singolo individuo;
- ✓ Non dimenticare che, come per molte altre patologie di lungo termine, la preparazione all'inizio della terapia, pur dovendo mantenere delle solide fondamenta teoriche, in parte può essere frutto di una mediazione individualizzata tra le indicazioni cliniche e le esigenze del paziente stesso. La mancanza di questa elasticità da parte del medico può essere il presupposto ad una seguente riduzione dell'aderenza alla terapia da parte del paziente, aspetto cruciale per garantire il benessere dell'individuo;
- ✓ Osservare che il processo di preparazione alla terapia non è solo finalizzato ad informare il paziente ma anche, e soprattutto, a fornirgli gli strumenti per riuscire a contestualizzare e interiorizzare la "sua" patologia. In quest'ottica, il supporto di figure di sostegno, come ad esempio lo psicologo clinico e il *peer-educator*, potrebbero rivelarsi molto utili in questa fase iniziale [4].

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

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

OBIETTIVI	PERCORSI	AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare la *percezione* e la *disponibilità* del paziente relativa al *bisogno personale di assumere la terapia*.	• Chiarire che l'evoluzione della malattia non è necessariamente correlata con la presenza di sintomi; • Informare del "doppio ruolo" della ART sia per garantire la salute del paziente sia nella prevenzione della trasmissione dell'infezione.	• Dopo il primo colloquio, la proposta di iniziare la ART deve essere condivisa con il paziente cui spetta la decisione finale al riguardo; • Qualora fosse necessario, pur nel rispetto delle linee guida, considerare la possibilità di mediazione tra esigenze del paziente e indicazioni mediche. • Qualora il paziente non si dimostrasse pronto a iniziare la terapia, è meglio tranquillizzarlo e rivalutare la proposta in un successivo incontro (ad ogni modo la ART deve essere iniziata il prima possibile)	[AIII]	[1-9; 11-16]
Accrescere la conoscenza del paziente relativa al *percorso diagnostico.*	• Esplicitare i criteri che suggeriscono o rendono necessario l'inizio della ART; • Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la decisione clinica.	• Monitoraggio periodico di CD4+ e HIV-RNA e diagnostica aggiuntiva di follow-up per il monitoraggio di eventuali effetti collaterali/tossicità.	[AIII]	[1-9; 11-16]
Verificare ed aggiornare la conoscenza del paziente relativa al *percorso terapeutico.*	• Evidenziare i benefici derivanti dalla ART e il razionale delle terapie di combinazione; • Esplicitare i limiti e i potenziali effetti avversi della ART; • Spiegare il significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti; • Informare sul ruolo della ART nella riduzione del rischio di trasmissione dell'infezione. Esplicitare 1) la necessità che la viremia plasmatica sia completamente azzerata e siano trascorsi almeno 6 mesi dall'azzeramento; 2) che il paziente sia pienamente inserito nel percorso di cura (con aderenza alla ART imprescindibile).	• Accettazione dei vantaggi e dei limiti della terapia; • Condivisione con il medico della scelta terapeutica; • Miglioramento dell'*alleanza medico-paziente* per garantire un ottimale livello di aderenza.	[AIII]	[1-9; 11-16, 20,21]
Ascoltare e fugare le *preoccupazioni del paziente* relative ai potenziali *eventi avversi* della cART e alle possibili *conseguenze negative della terapia sulla vita sociale.*	• Ribadire i vantaggi della cura e la necessità di un'aderenza ottimale, indicando con semplicità e chiarezza il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali eventi della vita quotidiana; • Informare che vi sono altre opzioni di terapia, nel caso il primo regime	• Assicurare la disponibilità del curante, del centro clinico e, possibilmente, delle associazioni nel garantire supporto assistenziale, psicologico e sociale anche in caso di difficoltà impreviste, fornendo le indicazioni del caso; • Facilitare il percorso di regolarizzazione delle	[AIII]	[4; 9-11]

	risultasse mal tollerato o poco efficace; • Ricordare la possibilità di utilizzare nuovi farmaci e combinazioni efficaci anche in caso di fallimento per emergenza di ceppi di virus resistenti.	procedure burocratiche per il diritto alle cure; • Considerare sempre la necessità di un supporto psicologico e/o sociale; • Nel caso di pazienti stranieri, valutare l'utilità e proporre la presenza di un mediatore culturale al fine di risolvere sia problemi linguistici, sia il superamento delle barriere culturali che possono compromettere l'aderenza e la necessaria continuità di accesso alla struttura sanitaria.		
Verificare e *rinforzare periodicamente* il livello di *aderenza* dei pazienti in trattamento con ART.	• Verificare la comprensione del paziente riguardo la propria condizione di salute; • Verificare la percezione del paziente dei benefici derivanti dalla terapia; • Verificare la capacità del paziente circa il seguire le indicazioni fornite dal medico; • Interrogare il paziente circa gli ostacoli percepiti nei confronti di una piena aderenza al trattamento.	• Rafforzare la relazione medico-paziente e individuare strumenti in grado di facilitare l'aderenza da parte del paziente. • Ribadire l'importanza della ART per la salute del paziente.	[AIII]	[18-19]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Prèau M, Laguette V, March L, et al., ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Discussing HIV status: it is easier after 10 years of antiretroviral treatment? The ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort. AIDS Behav. 2016 21:118-128.
2. Södergård B, Halvarsson M, Sönnerborg A, Tully Mary P, Kettis A. The Degree of Readiness among a Population of HIV Infected Patients in Sweden. HIV Curr Res 2016, 1:2.
3. Wagner GJ, Linnemayr S, Ghosh-Dastidar B, Currier JS, Hoffman R, Schneider S. Supporting Treatment Adherence Readiness through Training (START) for patients with HIV on antiretroviral therapy: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016;17:162. 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.
4. Berki-Benhaddad Z, Ecobichon JL, Mentré F, et al. Adherence intervention for HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. Implementation and initial assessment. Presse Med. 2006;35: 1241-1248.
5. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am. Psychol. 1992; 47:1102-14.
6. Arroll B, Khin N, Kerse N, Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. BMJ. 2003; 327:1144-6.
7. Glass TR, De Geest S, Hirschel B, et al. 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; 13:77-85.
8. Ickovics JR, Meade CS, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. AIDS Care 2002; 14: 309-18.
9. Geng EH, Havlir DV. The science of rapid start: from the when to the how of antiretroviral initiation. PLoS Med 2017; 14:e1002358.
10. 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.
11. 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.
12. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *J AIDS* 2011; 58: 181–187.
13. 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 AIDS* 2009; 53: 266–272.
14. Montaner JS. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. Top Antivir Med. 2013; 21:110-4.
15. Ramadanovic B, Vasarhelyi K, Nadaf A, Wittenberg RW, Montaner JS, Wood E, Rutherford AR. Changing risk behaviours and the HIV epidemic: a mathematical analysis in the context of treatment as prevention. PLoS One. 2013;8:e62321.
16. Haire B, Kaldor JM. Ethics of ARV based prevention: treatment-as-prevention and PrEP. Dev World Bioeth. 2013;13:63-9.
17. Ippolito G, Rezza G. HIV treatment as prevention: population effect vs. individual protection? Ann Ig. 2013;25:93-7.
18. Cohen J. Treatment as prevention, real world. Science. 2013; 339:901.
19. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. AIDS 2018. 32:17-23.
20. Aslam I, Feldman SR. Practical Strategies to Improve Patient Adherence to Treatment Regimens. South Med J. 2015; 108:325-31.
21. Du P, Liu A, Jiao Y, et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood. Microbiol Immunol 2016; 60:187-95.
22. Mujugira A, Celum C, Coombs RW, et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. J *AIDS* 2016; 72:579-84.

INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

L'interruzione terapeutica strutturata è stata inizialmente studiata nei pazienti in soppressione virologica o con fallimento virologico associato a multiresistenza con gli obiettivi di favorire la qualità di vita del paziente, il risparmio di opzioni terapeutiche, studiare il riemergere di varianti virali con conservata sensibilità ai farmaci antiretrovirali e valutare l'impatto nella riduzione della capacità replicativa virale associata alla selezione di alcune mutazioni, in particolare la M184V.

Negli anni più recenti è stata studiata nei pazienti in soppressione virologica con limitato reservoir virale, in pazienti diagnosticati nella fase acuta o cronica dell'infezione da HIV e aneddotticamente nei casi di infezione trasmessa per via verticale, con l'obiettivo generale di stimare la frequenza dei "post-treatment controllers" e valutare tempi, entità e dinamiche della ripresa della replicazione virale.

L'interruzione terapeutica strutturata ha generato risultati controversi nei pazienti in infezione acuta e scoraggianti nei pazienti in infezione cronica. Pur essendo ancora oggi uno strumento fondamentale nello studio delle possibili strategie di cura funzionale ed eradicazione dell'infezione da HIV occorre sottolineare che l'interruzione terapeutica strutturata risulta generalmente associata ad una rapida ripresa della replicazione virale, al rischio della insorgenza di una sindrome retrovirale acuta e ad un maggior rischio di progressione clinica e di complicanze. Nella Tabella 1 sono riassunte le indicazioni attuali.

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

FASE DELL'INFEZIONE	INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Infezione acuta (in soppressione virologica).	No		[3-9]
Infezione cronica (in soppressione virologica)	No		[1-2, 10-12],
Fallimento virologico associato a multiresistenza	No		[13-15]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment N Engl J Med. 2006;355:2283-96.
2. Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART AIDS. 2009;23:799-807.
3. Fidler S, Porter K, Ewings F, et al; SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med. 2013;368:207-11
4. Williams JP, Hurst J, Stöhr W, et al; HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control. Elife. 2014;3:e03821.
5. Viganò A, Trabattoni D, Schneider L, Ottaviani F, Aliffi A, Longhi E, Rusconi S, Clerici M. Failure to eradicate HIV despite fully successful HAART initiated in the first days of life.J Pediatr. 2006;148:389-91.
6. Giacomet V, Trabattoni D, Zanchetta N, et al. No cure of HIV infection in a child despite early tretament and apparent viral clearance.Lancet. 2014 ;384(9950)
7. Frange P, Faye A, .Avettand-Fenoël V. et al, HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report Lancet HIV. 2016;3:e49-54
8. HIV RNA rebound postinterruption in persons suppressed in Fiebig 1 Acute HIV. Colby D, Chomont N, Kroon E, et al. Abstract 124; Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections , Seattle, February 13–16, 2017
9. Henrich TJ, Hatano H, Bacon O, et al. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: An observational study. PLoS Med 201714 (11): e1002417.
10. Assoumou L, Weiss L, Piketty C, et al; A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control AIDS. 2015;29:2003-7.
11. Calin R, Hamimi C, Lambert-Niclot S et al, Treatment interruption in chronically HIV-infected patients with an ultralow HIV reservoir. AIDS. 2016 Mar 13;30:761-9.
12. Castagna A, Bigoloni A, Galli L, et al. Viral rebound after ART interruption in chronically HIV-1 infected subjects with long-lasting virological suppression and low peripheral reservoir (Apache Study) 16TH EUROPEAN AIDS CONFERENCE. October 25-27, 2017. Milan, Poster PE21/17
13. 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;344:472-480.
14. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 2003;349:837-846.
15. Castagna A, Danise A, Menzo S, Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study) AIDS. 2006;20:795-803.

ADERENZA

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

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Un'aderenza ottimale è essenziale al fine di ottenere e mantenere il successo virologico, immunologico e clinico.	Verificare i comportamenti di non-aderenza e sostenere la corretta assunzione dei farmaci a ogni visita; anche in soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL.	[AII]	[1]
Un'aderenza ottimale può comportare beneficio anche sulle patologie concomitanti e sui parametri virologici più innovativi.	Illustrare i potenziali vantaggi della aderenza alla terapia su diversi obiettivi terapeutici: • Sulle comorbosità (es.: HPV, HBV, HCV); • Sulla replicazione plasmatica al di sotto delle 50 copie/mL (viremia residua) e sull'HIV-DNA provirale.	[AII] [BII]	[1,2]
L'aderenza ottimale riduce la trasmissione sessuale dell'infezione.	Illustrare gli aspetti positivi della ridotta contagiosità sia dal punto di vista individuale, coinvolgendo (se applicabile) anche il/la partner, sia collettivo.	[AII]	[3,4]
L'aderenza sub-ottimale può comportare la riduzione delle future opzioni terapeutiche e di conseguenza l'aumento dei costi legati all'assistenza.	Informare il paziente sul rischio di: • Fallimento terapeutico e sviluppo di mutazioni di resistenza; • Riduzione delle opzioni terapeutiche; • Comparsa di segni e sintomi di malattia.	[AII]	[5,6]
Durante la gravidanza l'aderenza è elemento imprescindibile per ridurre il rischio di trasmissione verticale di HIV	• Verificare e sostenere l'aderenza ad ogni visita; • Indagare nei primi mesi nausea e vomito che possono ridurre l'aderenza; • Motivare la donna spiegando l'importanza di HIV-RNA <50 copie/mL durante la gravidanza ed al parto.	[AII]	[7]

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

FATTORE/SITUAZIONE	AZIONE D'INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La presenza di barriere per una corretta assunzione della ART riguardanti il regime terapeutico, le terapie concomitanti (*polypharmacy*), le caratteristiche del paziente e le variabili legate all'ambiente di cura.	Indagare e gestire: complessità del regime, presenza di sintomi, o effetti collaterali, o ridotta tollerabilità, attrito tra schema posologico e stile di vita, presenza di psicopatologia (malattie psichiatriche, depressione, ansia o rabbia) o alterazioni neurocognitive, abuso di alcol/sostanze stupefacenti, numero di farmaci concomitanti, priorità competitive (incertezza alimentare), regime carcerario, difficoltà nell'accesso alla struttura di cura, stigma, timore di perdere la privacy, mancata *disclosure* dell'infezione.	[AII]	[8-14]
Una maggiore complessità posologica del regime antiretrovirale.	Prediligere l'uso di: • Single Tablet Regimen (STR); • Co-formulazioni farmacologiche (Fixed Dose Combinations (FDC); • Regimi QD; • Minor numero di pillole possibile.	[AI]	[15-18]
Lo switch verso una ART composta dai medesimi principi attivi, ma con un aumento del numero di farmaci/pillole (abbandono di co-formulazioni).	Prima di cambiare bisogna: • Verificare eventuali periodi di ridotta aderenza e le relative motivazioni; • Indagare la comparsa di effetti collaterali; • Intensificare il monitoraggio dell'aderenza; • Ribadire l'importanza dell'aderenza per mantenere il successo terapeutico.	[BIII]	[19]
Condizioni virologiche, specifiche fasi della ART e alcuni regimi antiretrovirali con rischio aumentato di fallimento virologico.	Intensificare il monitoraggio dell'aderenza: • Nei pazienti con *blip* virali; • Nella fase d'induzione della risposta virologica; • Nei primi 12-24 mesi di soppressione virologica; • Nelle ART duplici e nelle monoterapie.	[BII]	[20]
Presenza di fattori di rischio per interruzioni di terapia non concordate o auto-sospensione parziale del regime.	16. Intensificare il monitoraggio dell'aderenza evitando atteggiamenti giudicanti. • Utilizzare regimi con elevata barriera farmacologica.	[BII]	[8,21]

Persone con condizioni di maggiore vulnerabilità.	• Porre più attenzione alla rilevazione dell'aderenza in: donne, adolescenti e giovani adulti, immigrati, in chi abusa di alcol e/o sostanze stupefacenti, pazienti con co-morbosità (sindrome depressiva; coinfezione HBV/HCV). detenuti, disagio socio-economico; • Contemplare interventi di sostegno specifici.	[BII] [AII]	[8-10]
Presenza di eventi avversi potenzialmente riferibili alla terapia.	• Indagare a ogni visita. • Verificare l'eventuale associazione con la terapia in atto. • Modificare, laddove necessario, la terapia anche in modo preventivo. • Studiare le potenziali interazioni farmacologiche con altri farmaci prescritti.	[AII]	[10,23,24]
Un regime terapeutico complessivo difficilmente sostenibile in termini di schedula di assunzione da parte del paziente.	• Indagare i farmaci assunti e verificarne l'effettiva necessità. • Semplificare per quanto possibile la schedula giornaliera. • Rinforzare la motivazione del paziente. • Suggerire un "gradiente" di rilevanza delle terapie prescritte dando alla ART una posizione di massimo rilievo. • Favorire l'aderenza alla ART all'interno della schedula giornaliera del paziente con dispositivi con funzione di "ricordo".	[AII]	[25,26]

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

INDAGINE	METODOLOGIA DI RILEVAZIONE/AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Stima dell'aderenza in modo integrato e multidisciplinare.	Al fine di aumentare la capacità di rilevazione si consiglia di: • Integrare la stima effettuata dal medico, con quella dello staff infermieristico, del farmacista e, laddove applicabile, dello psicologo o dell'assistente sociale.	[BII]	[27,28]
Aderenza auto-riportata da parte del paziente.	E' il metodo più appropriato: • Occorre un atteggiamento non giudicante; • Consente la verifica dell'aderenza di routine e in maniera strutturata; • Permette il monitoraggio longitudinale; • Identifica le barriere alla buona aderenza; • Tende a sovrastimare la reale aderenza. L'affidabilità si correla con un migliore rapporto medico-paziente.	[AII]	[29,30]
Verifica delle diverse tipologie di non-aderenza e la natura "intenzionale" e "non-intenzionale" del fenomeno.	Prestare attenzione a: • Omissione di pillola/dose; • Deviazioni dall'orario; • "Vacanze" terapeutiche volontarie; • Interruzioni della terapia. In caso di non-aderenza intenzionale, proporre soluzioni alternative concrete e fornire supporto motivazionale.	[BIII]	[31]
Metodi oggettivi, quali la regolarità di approvvigionamento dei farmaci e il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali.	Per ottenere informazioni aggiuntive è consigliato: • Verificare l'esaurimento delle scorte di farmaco attraverso il riscontro della regolarità di consegna; • Misurare le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali senza preavviso al paziente.	[BII]	[29,32-34]

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

PRINCIPIO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il riscontro di comportamenti di non-aderenza raccomanda necessariamente l'implementazione di strategie d'intervento.	Le misure d'intervento sono sempre richieste, indipendentemente dalla soppressione virologica.	[AII]	[35,36] [37-41]

E' consigliabile un approccio multidisciplinare e personalizzato.	• La collaborazione multidisciplinare è utile per affrontare le diverse cause della non-aderenza;
	• Il personale infermieristico ricopre un ruolo fondamentale
	• Il contributo di persone "pari" è vantaggioso;
	• La strategia può combinare diversi approcci:
	  ○ Modifica della terapia antiretrovirale;
	  ○ Strategie educazionali e comportamentali;
	  ○ Supporto affettivo e da "pari";
	  ○ Trattamento psicologico/psichiatrico;
		[BI]
		[BII]
		[AI]
		[AII]
		[BII]
		[AI]	

	○ Supporto sociale; ○ Supporto spirituale; ○ In alcuni casi è possibile considerare la riduzione della frequenza delle visite cliniche e/o del ritiro farmaci.	[BII] [BI] [BII]	
L'impiego di dispositivi con funzione di ricordo può essere utile in casi selezionati.	Si possono consigliare: • Metodi sonori con funzione di ricordo (sveglia); • Invio automatizzato di SMS da siti Internet; • Applicazioni su *smartphone*;	[BIII] [AI] [BII]	[42-44]
Migliorare la qualità del rapporto medico-paziente e porre particolare attenzione alla comunicazione.	Una buona comunicazione deve essere perseguita a ogni visita clinica e deve coinvolgere il paziente.	[BII]	[45]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ammassari A, Trotta MP, Shalev N, Marconi P, Antinori A. Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era. Antivir Ther. 2012; 17:785-92.
2. Maggiolo F, Di Filippo E, Comi L, et al. Reduced adherence to antiretroviral therapy is associated with residual low-level viremia. Pragmat Obs Res. 2017;8:91-97.
3. Nachega JB, Uthman OA, Mills EJ, Quinn TC. Adherence to Antiretroviral Therapy for the Success of Emerging Interventions to Prevent HIV Transmission: A Wake up Call. J AIDS Clin Res. 2013; 2012(Suppl 4).
4. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al.; PARTNER Study Group.Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016;316:171-81. Erratum in: JAMA. 2016;316:667.
5. 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.
6. Rocheleau G, Franco-Villalobos C, Oliveira N, et al. Sociodemographic correlates of HIV drug resistance and access to drug resistance testing in British Columbia, Canada. PLoS One. 2017; 12:e0184848.
7. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2012; 26:2039-52.
8. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med. 2016;13:e1002183.
9. Cantudo-Cuenca MR, Jimenez-Galan R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. J Manag Care Pharm. 2014; 20:844-50.
10. Li H, Marley G, Ma W, et al. The Role of ARV Associated Adverse Drug Reactions in Influencing Adherence Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Qualitative Meta-Synthesis. AIDS Behav. 2017; 21:341-351
11. Daskalopoulou M, Lampe FC, Sherr L, et al.; ASTRA Study Group. Non-Disclosure of HIV Status and Associations with Psychological Factors, ART Non-Adherence, and Viral Load Non-Suppression Among People Living with HIV in the UK. AIDS Behav. 2017;21:184-195
12. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Curr HIV/AIDS Rep. 2014;11:291-307
14. Kamal S, Locatelli I, Wandeler G, et al. The Presence of Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders Is Associated With a Lower Adherence to Combined Antiretroviral Treatment. HIV AIDS (Auckl). 2017;9:101-109.
24. Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD. A Review of the Role of Food Insecurity in Adherence to Care and Treatment Among Adult and Pediatric Populations Living with HIV and AIDS. AIDS Behav. 2013 Suppl 5:S505-15
15. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2014; 58:1297-1307.
16. Yager J, Faragon J, McGuey L, et al. Relationship Between Single Tablet Antiretroviral Regimen and Adherence to Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications Among Veterans' Affairs Patients with Human Immunodeficiency Virus. AIDS Patient Care STDS. 2017; 3:370-376.
17. Chen Y, Chen K, Kalichman SC. Barriers to HIV medication adherence as a function of regimen simplification. Ann Behav Med 2017; 51:67-78
18. Young J, Smith C, Teira R, et al. Antiretroviral pill count and clinical outcomes in treatment-naïve patients with HIV infection. HIV Med. 2017
19. Homar F, Lozano V, Martinez-Gomez J, et al. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. Health Econ. Rev. 2012;2:16.
20. Lima V, Bangsberg D, Harrigan P, et al.. Risk of Viral Failure Declines with Duration of Suppression on HAART, Irrespective of Adherence Level. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55:460-65.
21. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. AIDS. 2011; 25:279-90.
22. Puskas CM, Kaida A, Miller CL, et al. The adherence gap: a longitudinal examination of men's and women's antiretroviral therapy adherence in British Columbia, 2000-2014. AIDS. 2017; 31:827-833.
23. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS Care. 2013; 25:400-14.
24. Boyer V, Vilotitch A, Marcellin F, Demoulin B, Dray-Spira R, Spire B; ANRS-VESPA2 Study Group. Self-Reported Bothersome Symptoms Across Different Socioepidemiological Groups of People Living With HIV Attending French Hospitals: Results From the ANRS-VESPA2 Survey. J Pain Symptom Manage. 2017; 54:110-119.
25. Pantuzza LL, Ceccato MDGB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2017 73:1475-1489.
26. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, et al.; PAART study investigators. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS. 2018; 32:35-48.
27. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, et al.. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 30:324-34.
28. 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 Ad, 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;19:1104-10
29. Been SK, Yildiz E, Nieuwkerk PT, Pogány K, van de Vijver DAMC, Verbon A. Self-reported adherence and pharmacy refill adherence are both predictive for an undetectable viral load among HIV-infected migrants receiving cART. PLoS One. 2017;12:e0186912.
30. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? Prev Med. 2013;57 Suppl:S34-6.
31. Norton WE, Amico KR, Fisher WA, et al. Information-motivation-behavioral skills barriers associated with intentional versus unintentional ARV non-adherence behavior among HIV+ patients in clinical care. AIDS Care. 2010;22:979-87.

32. Hayashi K, Wood E, Kerr T, Dong H, Nguyen P, Puskas CM, Guillemi S, Montaner JS, Milloy MJ. Factors associated with optimal pharmacy refill adherence for antiretroviral medications and plasma HIV RNA non-detectability among HIV-positive crack cocaine users: a prospective cohort study. BMC Infect Dis. 2016;16:455.
33. Mekuria LA, Prins JM, Yalew AW, Sprangers MA, Nieuwkerk PT Which adherence measure - self-report, clinician recorded or pharmacy refill - is best able to predict detectable viral load in a public ART programme without routine plasma viral load monitoring? Trop Med Int Health. 2016 21:856-69.
34. Calcagno A, Pagani N, Ariaudo A, et al.. Therapeutic drug monitoring of boosted PIs in HIV-positive patients: undetectable plasma concentrations and risk of virological failure. J Antimicrob Chemother. 2017;72:1741-44.
35. Chaiyachati KH, Ogbuoji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Bärnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. AIDS. 2014;28 Suppl 2:S187-204.
36. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, Eikermann M. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients - a systematic review. HIV Med. 2013;14:583-95
37. Van Camp YP, Van Rompaey B, Elseviers MM. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:761-70.
38. de Bruin M, Oberjé EJM, Viechtbauer W, et al.. Effectiveness and cost-effectiveness of a nurse-delivered intervention to improve adherence to treatment for HIV: a pragmatic, multicentre, open-label, randomised clinical trial. Lancet Infect Dis. 2017;17:595-604.
39. Kanters S, Park JJ, Chan K, et al. Use of peers to improve adherence to antiretroviral therapy: a global network meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2016;19:211-41.
40. Fisher JD, Amico KR, Fisher WA, Harman JJ. The information-motivation-behavioral skills model of antiretroviral adherence and its applications. Curr HIV/AIDS Rep. 2008;5:193-203.
41. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, Socias ME, Negussie E, Wu P, Popoff E, Park J, Mills EJ, Kanters S. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2017 Jul 21;20(Suppl 4):21647.
42. Mayer JE, Fontelo P. Meta-analysis on the effect of text message reminders for HIV-related compliance. AIDS Care 2016 Aug 1:1-9.
43. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev, 2012;(3):CD009756.
44. Muessig KE, LeGrand S, Horvath KJ, Bauermeister JA, Hightow-Weidman LB. Recent mobile health interventions to support medication adherence among HIV-positive MSM. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12:432-441.
45. Graham JL, Shahani L, Grimes RM, Hartman C, Giordano TP. The Influence of Trust in Physicians and Trust in the Healthcare System on Linkage, Retention, and Adherence to HIV Care. AIDS Patient Care STDS. 2015;29:661-7.

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) è una misura multidimensionale che fa riferimento alla percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nei confronti di tutti gli aspetti della salute fisica, dello stato psicologico, del benessere di ruolo e sociale oltre che della sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente. Questo concetto si fonda sulla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1948, secondo la quale *la salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale, e non solamente l'assenza di malattia.* Una recente discussione dell'HRQoL [1] nelle persone con HIV a viremia non rilevabile, chiama in causa la valutazione di due domini: le *comorbosità* e la *qualità della vita auto-percepita*, lasciando però un interrogativo sugli indicatori più adeguati per stimare le due componenti e lanciando la sfida del cosiddetto 'quarto '90': assicurarsi che il 90% delle persone con HIV a viremia non rilevabile abbia una buona HRQoL.
La regolare valutazione di CD4+ e HIV-RNA non sono sufficienti per valutare l'HRQoL. Misurare regolarmente la HRQoL utilizzando metodi riproducibili potrebbe aiutare a meglio capire gli effetti del virus e dell'ART sulle persone che vivono con infezione da HIV e favorire un approccio olistico e sociale per questa patologia cronica. E' auspicabile l'introduzione di strumenti di misura che tengano conto adeguatamente della realtà delle persone con HIV oggi.

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

PRINCIPIO	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La HRQoL è un aspetto imprescindibile nella cura della persona con infezione da HIV.	Deve essere sempre indagata: • Alla presa in carico; • Ad ogni visita.	[AI]	[2,4]
Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della ART.	La scelta e l'inizio della ART devono tenere conto di alcuni fattori: • Tollerabilità dei singoli farmaci; • Risorse psicologiche del paziente; • Stile di vita; • Tutela della privacy. E' possibile considerare un cambio di terapia precoce anche in caso di successo virologico e in assenza di problemi clinici: • Per evitare effetti collaterali futuri; • In condizioni di "fatica" da trattamento; • Su richiesta esplicita del paziente.	[BII] [AI] [BII] [AI] [BII]	[5,6]
La percezione dello stigma e della discriminazione, associati all'infezione da HIV, causano una ridotta HRQoL	• Sostenere l'autostima e fornire supporto psicologico. • Ricorrere all'intermediazione di operatori alla pari, laddove disponibili.	[BII]	[6-8]

Una *disclosure* della propria sieropositività appropriata alla persona si associa ad una migliore HRQoL	• Indagare il desiderio di *disclosure* e le paure connesse. • Eseguire *counselling* su chi informare, come comunicare e la tempistica da seguire. • Offrire supporto nella comunicazione.	[BII]	[9]
La ottimizzazione dei regimi antiretrovirali migliora la HRQoL	• Verificare il vissuto della complessità del regime • ottimizzare, laddove possibile, la ART riducendo il numero di compresse e la frequenza	[AI]	[10]
La sostituzione di regimi desueti migliora la HRQoL	• Ottimizzare laddove possibile la ART	[AI]	[11-14]
La gravidanza, la coinfezione con HCV, le comorbosità, l'invecchiamento, la frailty, l'alcolismo e l'uso di sostanze stupefacenti possono ridurre la HRQoL	• Valutare la qualità della vita in modo più attento. • Offrire il supporto psicologico/sociale. • Valutare la necessità di medici specialisti non infettivologi e altre figure professionali (es. assistente sociale, c*ounsellors*). • Trattare l'epatite C. • Inviare presso centri specialistici per il trattamento delle dipendenze.	[BII]	[15-24]
I disturbi neurocognitivi associati all'infezione da HIV e le comorbosità psicologiche-psichiatriche possono peggiorare la HRQoL. Un "invecchiamento cognitivo" appropriato si associa a una migliore qualità della vita mentale.	• Testare il paziente con sintomi auto-riportati o riferiti per disturbi neurocognitivi. • Si raccomanda, nei pazienti con disturbi psichiatrici, terapia specifica da stabilire assieme al consulente psichiatra.	[BII]	[25,26]
L'attività fisica e lo sport si associano a livelli di qualità della vita più elevati.	• Promuovere l'esercizio fisico regolare. • Suggerire una vita intellettivamente e socialmente attiva.	[BII]	[27-29]
Il fumo di sigaretta riduce la HRQoL.	• Indagare l'abitudine del fumo di sigaretta ad ogni visita. • Illustrare i pericoli per la salute associati al tabagismo. • Indagare le comorbosità (BPCO, MCV, tumori) associate al tabagismo. • Consigliare di smettere di fumare • Inviare a Centri per la lotta al tabagismo.	[BII]	[30]
Lo stile di vita e il perseguimento del benessere della vita sessuale contribuiscono a una buona HRQoL, ma si possono anche associare a comportamenti quali l'uso/l'abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, nonché il mancato utilizzo di adeguati mezzi di protezione per le IST.	• Indagare la salute sessuale e l'impiego del *condom*. • Verificare le IST e HCV. • Valutare l'uso di sostanze stupefacenti. • Consigliare supporto psicologico.	[BII]	[31]
La sensazione di rifiuto da parte del personale sanitario percepito dal paziente impatta in maniera negativa sulla qualità della vita del paziente.	• Migliorare la qualità del rapporto medico-paziente. • Coinvolgere il personale infermieristico e tutte le altre figure professionali nella gestione del paziente. • Ricorrere all'intermediazione di operatori alla pari (mediatori culturali, linguistici e rappresentanti dei pazienti) laddove disponibili.	[BII]	[32]

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

PRINCIPIO	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'inizio della ART determina un miglioramento della HRQoL.	Nella fase di preparazione del paziente alla terapia: • Illustrare i benefici sulla sintomatologia in atto; • Anticipare natura/tempistica dei possibili sintomi/effetti collaterali; • Fornire informazioni sulla gestione degli sintomi/effetti collaterali; • Rassicurare sulla possibilità di	[AI]	[2]

	controllare/gestire gli sintomi/effetti collaterali.		
La presenza di sintomi/effetti collaterali associati alla terapia antiretrovirale impatta negativamente sulla HRQoL e può essere causa di fallimento terapeutico.	• Indagare tutti i potenziali effetti collaterali ai farmaci in uso, incluso il dolore, disturbi della sfera sessuale e la qualità del sonno. 17. Verificare l'aderenza alla ART. 18. Valutare il cambio di terapia.	[BII]	
La ridistribuzione del grasso corporeo deve essere monitorata ed evitata in ogni modo, mentre la sindrome lipodistrofica richiede una gestione appropriata.	Eseguire in tutti i pazienti: • Rassicurazione sull'attuale bassissima incidenza; • Il monitoraggio con l'esame obiettivo, le misure antropometriche; • La valutazione auto-riportata; • Lo switch precoce degli antiretrovirali. Nei casi di sindrome lipodistrofica si raccomanda di: • Modificare il regime antiretrovirale; • Indagare i disturbi depressivi; • Fornire supporto psicologico; • Fornire percorsi, laddove esistenti, per arginare/correggere "il danno" (es.: fillers); • Suggerire l'attività fisica regolare e specifica.	[BIII]	[33]

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

AZIONE	METODO E MODALITÀ	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Rilevare la qualità della vita ad ogni visita.	• Seppur in parte desueti, usare un metodo di misurazione standardizzato per la rilevazione della qualità della vita (p.es. WHOQOL-HIV-Bref, ISS-QOL, MOS-HIV, EQ-5D).	[BII]	[34-36]
Rilevare sintomi oggettivi e soggettivi associati all'infezione da HIV e alla ART	• Utilizzare una scala dei sintomi auto-riportata da parte del paziente. • Definire l'intensità del sintomo. • Migliorare la gestione del sintomo da parte del paziente. • Migliorare la comunicazione medico-paziente. • Modificare il trattamento in base alle esigenze. • Incrementare l'efficacia terapeutica a lungo termine.	[BII]	[37]
Eseguire lo screening dei sintomi depressivi.	• Utilizzare strumenti di rilevazione idonei (es. CES-D, CES-D10). • Eseguire un trattamento specifico (anche non farmacologico, es. massaggio), laddove indicato	[BII] [AI]	[38] [39]
Impiegare personale adeguatamente formato per l'utilizzo di questionari specifici per la misurazione della HRQoL	Favorire: • L'utilizzo dei *Patient Reported Outomes* (PROs) più appropriati per l'infezione da HIV; • La corretta interpretazione dei risultati.	[BIII]	[40]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. BMC Med. 2016;14:94.
2. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, INSIGHT START Study Group. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection AIDS. 2017;31:953-963.
3. Miners A, Philips A, Krief N, et al. ASTRA (Antiretrovirals, Sexual Transmission and Attitudes) Study. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. Lancet HIV 2014; 1e32-40.
4. Engelhard EAN, Smit C, van Dijk PR, et al. Health-related quality of life of people with HIV: an assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases. AIDS. 2018;32:103-112.
5. De Carvalho BF, Policarpo S, Moreira AC. Nutritional status and quality of life in HIV-infected patients. Nutr Hosp. 2017;34:923-933.
6. Rueda S, Mitra S, Chen S, et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses. BMJ Open. 2016;6:e011453.
7. Lindayani L, Ibrahim K, Wang JD, Ko NY. ndependent and synergistic effects of self- and public stigmas on quality of life of HIV-infected persons AIDS Care. 2017; 8:1-8.
8. Pang M, Peng L, Zhang S, et al. Medical Discrimination Affects the HIV/AIDS Epidemic Control: A Study of Self-Perceived Medical Discrimination on People Living with HIV or AIDS. Tohoku J Exp med 2017;243:67-75.
9. Loutfy M, Johnson M, Walmsley S, et al. The Association Between HIV Disclosure Status and Perceived Barriers to Care Faced by Women Living with HIV in Latin America, China, Central/Eastern Europe, and Western Europe/Canada. AIDS Patient Care STDs. 2016;30:435-44.
10. Langebeek N, Sprenger HG, Gisolf EH, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. HIV Med. 2014;15:286-90.
11. Tiraboschi J, Hamzah L, Teague A, et al. The Impact of Switching from Atripla to Darunavir/Ritonavir Monotherapy on Neurocognition, Quality of Life, and Sleep: Results from a Randomized Controlled Study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2016; 32:1198-1201
12. Van Luzen, Antinori A, Cohen CJ, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS. 2016;30:251-9.
13. Maggiolo F, Di Matteo S, Bruno G, et al. Switching from an EFV-based STR to a RPV-based STR is effective, safe and improves HIV patients health status. J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19798.
14. Mills A, Garner W, Pozniak A, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. Patient. 2015;8:359-71.
15. Younoussi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. J Viral Hepat. 2016; 23:857-865

16. Rodriguez-Penney AT IJ, Riggs PK, et al., and The HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Co-Morbidites in Persons Infected with HIV: Increased Burden with Older Age and Negative Efects on Health-Related Quality of Life. AIDS Patient Care and STDs. 2013;27:5-16.
17. Oursler KK, Crystal S, Justce AC. et al Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patents: Results from the Veterans Aging Cohort Study. AIDS Patient Care and STDs. 2011;25:13-20.
18. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEhIV Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 2014;59:1787-97.
19. Pedersen KK, Eiersted MR, Gaardbo JC. et al. Lower self-reported Quality of Life in HIV-infected patents o cART and with low co-morbidity compared to healthy controls. JAIDS. 2015; 70:16-22.
20. Catalan J, Tuffrey V, Ridge D, Rosenfeld D. HALL (HIV and later life) Team What influences quality of life in older people living with HIV? AIDS Res Ther 2017; 14:22.
21. Langebeek N, Kooij KW, Wit FW, et al. Impact of comorbidity and ageing on health-related quality of life in HIV-positive and HIV-negative individuals. AIDS. 2017;31:1471-1481
22. Nguyen AL, McNeil CJ, Han SD, Rhodes SD. Risk and protective factors for health-related quality of life among persons aging with HIV. AIDS Care. 2017:1-5.
23. Greene M, Hessol NA, Perissinotto C, et al. Loneliness in Older Adults Living with HIV. AIDS Behav. 2017 Nov 18
24. Yeoh HL, Cheng AC, Cherry CL. Et al. mmunometabolic and Lipidomic Markers Associated With the Frailty Index and Quality of Life in Aging HIV+ Men on Antiretroviral Therapy. EBioMedicine. 2017;22:112-121.
25. Moore RC, Jeste DV, Moore DJ, Grant I, Woods SP, the HIV Neurobehavioral Research program (HNRP) Group. Successful cognitve aging and health-related quality of life in younger and older adults infected with HIV. AIDS Behaviour. 2014;18:1186-97.
26. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. Int J STD AIDS. 2004;15:254–9.
27. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Mawhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Relationship of physical function and quality of life among persons aging with HIV infection. AIDS 2014; 28:1939-43.
28. O'Brien KK, Tynan A, Nixon SA, Glazier R. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. BMC Infectious Diseases. 2016;16:2-56.
29. Nosrat S, Whitworth JW, Ciccolo JT. Exercise and mental health of people living with HIV: A systematic review. Chronic Illn. 2017;13:299-319
30. Fitzgerald SA, Richter KP, Mussulman L, et al. Improving Quality of Care for Hospitalized Smokers with HIV: tobaccco Dependence treatment referral and utilization. Jt Comm J Qual Patient Saf 2016; 42:219-224.
31. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. Lancet HIV. 2014;1:e22-31.
32. Chen WT, Wantland D, Reid P, et al. Engagement with Health Care Providers Affects Self- Efficacy, Self-Esteem, Medication Adherence and Quality of Life in People Living with HIV. J AIDS Clin Res. 2013;4:256.
33. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Lipodystrophy and quality of life of HIV-infected persons. AIDS Rev. 2008;10:152-61
34. Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J; Emerge Consortium. Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. Health Qual Life Outcomes. 2017;15:220
35. Pereira M, Martins A, Alves S, Canavarro MC. Assessing quality of life in middle-aged and older adults with HIV: psychometric testing of the WHOQOL-HIV-Bref. Qual Life Res. 2014;23:2473-9.
36. Wu AW, Hanson KA, Harding G, et al. Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies. Health Qual Life Outcomes. 2013;11:42
37. Bucciardini R, Pugliese K, Francisci D, et al. Validation of self-reported HIV symptoms list: the ISS-HIV symptoms scale. AIDS Res Ther 2016; 13:18
38. Robertson K, Bayon C, Molina JM, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. AIDS Care. 2014:1-7
39. Gregory R, Gilles C, Aude A, et al. Effects of massage therapy on anxiety, depression, hyperventilation and quality of life in HIV infected patients: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2017; 32:109-114.
40. Engler K, Lessard D, Lebouchè B. A review of HIV-specific Patient-Reported Outcome Measures. Patient. 2017;10:187-202.

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

FARMACOLOGIA CLINICA

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

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

Classi di farmaci ed applicabilità

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

confrontabilità nella valutazione dei dosaggi plasmatici. Per ELV e DTG non sono stati definiti a tutt'oggi valori di MEC.

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

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

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

Scenari clinici di uso del TDM

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

Tabella 2- Scenari clinici di utilizzo del TDM.

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

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

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

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

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

PRINCIPIO DI UTILIZZO	RACCOMANDAZIONE	RIFERIMENTI

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

FARMACOGENOMICA

- La farmacogenomica studia l'associazione tra l'assetto genetico del paziente e il profilo di efficacia o tossicità dei farmaci assunti. Lo scopo è quello di identificare a priori per mezzo dell'analisi genica i soggetti a rischio di inappropriata esposizione farmacocinetica o elevata tossicità della terapia in atto [32].
- La 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 [32]. In Tabella 4 sono riportati i principi di utilizzo del test.
- Altre evidenze farmacogenomiche sperimentali non sono a tutt'oggi risultate in strumenti di utilizzo clinico per la mancanza di studi controllati (Tabella 5), ma possono essere d'aiuto in casi clinici selezionati (per esempio la predittività di UGT1A1*28 per l'iperbiliribinemia da ATV).

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

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

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

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacol Ther, 1988. 43 (4):345-53.
2. Perrone V, Cattaneo D, Radice S, Sangiorgi D, Federici AB, Gismondo MR, Medaglia M, Micheli V, Vimercati S, Pallone E, Degli Esposti L, Clementi E. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. Clinicoecon Outcomes Res. 2014 Jul 14;6:341-8
3. Bazzoli C, Jullien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM. Intracellular Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Patients, and their Correlation with Drug Action. Clin Pharmacokinet. 2010;49 (1):17-45.
4. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, 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.
5. Isabelle Poizot-Martin, C Solas, J Allemand, V Obry-Roguet, S Ronot-Bregigeon, A Menard, O Faucher, and B Lacarelle. Renal Impairment in Patients Receiving a TDF-based cART Regimen: Impact of TDF Concentration? 18th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA February 27 - March 2, 2011, abstract 842.
6. LaPorte CJL, Back BJ, Blaschke T, et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. Rev Antivir Ther, 2006. 3: 4-14.
7. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS. 2001;15(1):71-5.
8. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:695-703.
9. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. AIDS, 2003. 17(8):1157-65.
10. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Reiss P, Mahanontharit A, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Burger DM. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. J Antimicrob Chemother. 2006;57(6):1161-7.
11. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et. al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. Antivir Ther. 2011;16:189-97.
12. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, 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.
13. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. Antivir Ther. 2009;14(5):607-18.

14. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Viganò O, Calcagno A, Cometto C, D'Avolio A, Baietto L, Ghisetti V, Magnani S, Ferramosca S, Vitiello P, Galli M, Rusconi S, Di Perri G. Comparative evaluation of seven resistance interpretation algorithms and their derived genotypic inhibitory quotients for the prediction of 48 week virological response to darunavir-based salvage regimens. J Antimicrob Chemother. 2011;66(1):192-200.
15. Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, Nguyen BY, Sklar P, Eron JJ Jr, Wenning L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily versus Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Naive HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3101-6.
16. de Requena DG, Bonora S, Castagna A, Hasson H, Marucco DA, D'Avolio A, Sciandra M, Trentini L, 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.
17. 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.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. July 214, 2016; Available at http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf
19. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. HIV Med. 2011;12:570-9.
20. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. HIV Med. 2011;12:166-73
21. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, Antoniou T, 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.
22. 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.
23. Pinnetti C, Tamburrini E, Ragazzoni E, De Luca A, Navarra P. Decreased plasma levels of darunavir/ritonavir in a vertically infected pregnant woman carrying multiclass-resistant HIV type-1. Antivir Ther. 2010;15(1):127-9.
24. Pacanowski J, Bollens D, Poirier JM, Morand-Joubert L, Castaigne V, Girard PM, Meyohas MC. Efficacy of darunavir despite low plasma trough levels during late pregnancy in an HIV-hepatitis C virus-infected patient. AIDS. 2009;23(14):1923-4
25. de Requena DG, Bonora S, Calcagno A, D'Avolio A, Siccardi M, Fontana S, Milia MG, Sciandra M, Garazzino S, Di Garbo A, Baietto L, Trentini L, Di Perri G. Tipranavir (TPV) genotypic inhibitory quotient predicts virological response at 48 weeks to TPV-based salvage regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1066-71.
26. Molto J, Santos JR, Perez-Alvarez N, et al. Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(11):3928-3932.
27. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, 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.
28. www.hiv-druginteractions.org
29. www.hivinsite.ucsf.edu
30. www.medscape.com/px/hivscheduler
31. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2006;7:587-96
32. .Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med, 2008. 358:568-79.
33. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. AIDS. 2011 19;25:1271-80.
34. Rodríguez-Nóvoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, Soriano V. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. AIDS. 2007;21(1):41-6.
35. Lubomirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, Hopper-Borge E, Bonora S, Di Perri G, Back DJ, Khoo S, Pirmohamed M, Owen A. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated wit kidney tubular dysfunction. J Infect Dis. 2011;204(1):145-53.
40. 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.
41. Siccardi M, D'Avolio A, Baietto L, Gibbons S, Sciandra M, Colucci D, Bonora S, Khoo S, Back DJ, Di Perri G, Owen A. Association of a single-nucleotide polymorphism in the pregnane X receptor (PXR 63396C-->T) with reduced concentrations of unboosted atazanavir. Clin Infect Dis. 2008;47 (9):1222-5.
42. Siccardi M, D'Avolio A, Nozza S, Simiele M, Baietto L, Stefani FR, Moss D, Kwan WS, Castagna A, Lazzarin A, Calcagno A, Bonora S, Back D, Di Perri G, Owen A. Maraviroc is a substrate for OATP1B1 in vitro and maraviroc plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 521 T>C polymorphism. Pharmacogenet Genomics. 2010;20(12):759-65.
43. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, Sora ES, James CE, Gibbons S, Bray PG, Back DJ, Khoo SH, Owen A HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 polymorphisms. Pharmacogenet Genomics. 2010;20(2):112-20.
44. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczer D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine mmediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. Antivir Ther. 2011; 16(5):759-69.

SEZIONE 3
Patologie associate all'infezione da HIV

CONCETTI DI CARATTERE GENERALE

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

Patogenesi

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

FATTORE DI RISCHIO		ASSOCIAZIONE AL FATTORE
Ospite	Fattori genetici/epigenetici	Nonostante siano noti alcuni polimorfismi genetici associati patologie non infettive HIV correlate, la loro valutazione non rientra nella pratica clinica.
	Fattori Immunologici	• Sia l'immunodeficit sia l'immunoattivazione sostenuti da HIV e da co-infezioni associate (es, HCV, CMV, HSV1, ecc) contribuiscono al rischio e alla patogenesi delle comorbosità. • Il nadir dei CD4 rappresenta un indicatore della gravità del danno immunitario. • L'immunoattivazione caratterizza lo stato di infiammazione sistemica e tissutale in grado di accelerare i meccanismi di senescenza cellulare e d'organo.
	Abitudini di vita	Il riconoscimento e la correzione degli stili di vita (fumo, dieta e attività fisica) rappresentano gli interventi più efficaci per la prevenzione e il trattamento delle comorbosità non infettive.
Virus (per azione diretta legata alla replicazione virale ovvero azione indiretta legata allo stato di immunodeficit o immunoattivazione)		• Il controllo della replicazione virale di HIV non è sufficiente ad annullare il danno infiammatorio associato alla malattia. • Le co-infezioni associate all'infezione da HIV (virus epatitici, virus herpetici, ecc.) rappresentano un rischio additivo per le comorbosità non infettive HIV correlate.
Farmaco (associazioni di farmaci antiretrovirali per tossicità legata al regime corrente o all'esposizione cumulativa)		La tossicità farmacologica può aumentare il livello di rischio per danno d'organo [4].

Inquadramento Clinico

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

VALUTAZIONI E AZIONI	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Individuazione dei fattori di rischio usuali per singola patologia non infettiva	HIV rappresenta un fattore di rischio indipendente, per danno d'organo e insufficienza d'organo terminale.	[AIII]	[5]
2. Stratificazione del rischio clinico attraverso algoritmi di screening	In assenza di algoritmi in grado di stimare il rischio specifico per l'infezione da HIV, possono essere considerati quelli validati nella popolazione generale.	[AIII]	[6]
3. Valutazione della vulnerabilità del singolo paziente	La valutazione degli algoritmi di vulnerabilità individuale è un giudizio clinico che permette di individuare i pazienti che possono beneficiare di interventi di prevenzione primaria per patologia non infettiva, stratificando la popolazione in maniera dicotomica in soggetti a *rischio aumentato* (vari livelli) o *non aumentato*. - Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a *rischio intermedio* dagli algoritmi di screening. - La valutazione di vulnerabilità individuale deriva dall'integrazione dei risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da elementi predittivi di rischio alternativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno d'organo subclinico. - La creazione di reti di collaborazione poli-specialistiche dedicate all'assistenza e cura delle patologie non infettive o al *paziente anziano* in corso di infezione da HIV facilita la presa in carico del paziente.	[BIII] [BIII] [AIII]	 [7-8] [3]

Principi di trattamento

Il crescente fenomeno dell'invecchiamento delle persone con HIV porta ad un aumento delle comorbosità che si aggregano in quadri polipatologici (multimorbidità) associati alla condizione di fragilità ("Frailty") e disabilità. Tali complessità cliniche necessitano un programma assistenziale in grado di cogliere gli aspetti medici, psicosociali,

funzionali e le limitazioni delle persone anziane con HIV. Queste valutazioni devono permettere di personalizzare l'intensità di cura (intervalli tra le visite e invio in centri di riferimento multispecilaistico) necessaria ai pazienti attraverso percorsi condivisi tra la medicina di base e la medicina specialistica.

I principi di trattamento comprendono:

VALUTAZIONI E AZIONI	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Terapia antiretrovirale	• La cART iniziata con CD4+ > 500 cellule/µL riduce il rischio di comorbosità • Le interruzioni terapeutiche non si sono dimostrate una strategie efficace per la prevenzione e trattamento delle patologie non infettive. • La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive si può giovare di cambiamenti di terapia antiretrovirale preventivi rispetto all'insorgenza dei quadri clinici conclamati.	[[AI] [AI] [BI]	[11] [1, 13] [9]
Terapia complementare	La necessità della somministrazione allo stesso paziente di numerosi farmaci (polifarmacia da multiple comorbosità) può interferire sull'aderenza, sia alla terapia antiretrovirale sia alle terapie complementari, oltre che causare interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche meritevoli di un'attenta valutazione nelle scelte dei farmaci somministrati e sugli effetti degli stessi nel tempo.	-	-

La prevenzione

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

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

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

SALUTE SESSUALE E RIPRODUTTIVA		
VALUTAZIONI (*)	**FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART**	**COMMENTI**
Anamnesi del vissuto sessuale: - Sesso sicuro - Screening per IST - Disturbi sessuali - Counselling riproduttivo - Menopausa	Una volta l'anno nelle persone sessualmente attive	• Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. • E' consigliabile una valutazione ginecologica periodica. • La scelta della terapia ormonale ad azione contracettiva deve considerare le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali. La lista delle possibili iterazioni farmacologiche è disponibile sul sito internet www.hiv-druginteractions.org (University of Liverpool).
(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la ART.		

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

		primaria e secondaria.
(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la ART.		

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

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

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

RISCHIO DI MALATTIA RENALE		
VALUTAZIONI (*)	**FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART**	**COMMENTI**
Valutazione del rischio.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in caso di alto rischio/presenza di malattia cardiovascolare.
eGFR stimata con formula MDRD o *CKD-EPI.*	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica, in caso di calo di e-GFR oltre 5 mil/mn/anno e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci potenzialmente nefrotossici.
Esame urine.	Una volta l'anno	• I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici. • Con proteinuria ≥ 1+ e/o eGFR stimata < 60 ml/min, effettuare proteine/creatinina nelle urine. • Nei pazienti che iniziano un regime contenente TDF la valutazione iniziale, comprendente anche fosfatemia sierica, glicosuria, va eseguita mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 4-6 mesi. • Nei pazienti in terapia con regimi comprendenti COBI o DTG monitorare creatinina e proteinuria per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi.
(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la ART.		

RISCHIO DI MALATTIA OSSEA		
VALUTAZIONI (*)	**FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART**	**COMMENTI**
Misurazione dell'altezza.	Ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 4 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale.
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi.	Ogni 2 anni (se > 50 anni, 1 volta l'anno)	Fattori di rischio maggiori: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/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 l'anno	Utilizzando algoritmi quali FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp).
Dosaggio Vitamina D.	-	• Annuale, preferenzialmente in inverno se presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, iperparatiroidismo, ecc.). • Opzionale, se si esegue supplementazione nutrizionale [10].
Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 *marker* di riassorbimento e 1 *marker* di deposito) e PTH.	In caso di terapia specifica antiriassorbitiva	
DXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale	Ogni 2 anni	La DXA è indicata quando sono presenti, oltre ad HIV, almeno 1 dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi. E' sempre indicata nelle donne in menopausa. Ha in vantaggio di poter dare

o esami surrogati di densitometria (da non effettuarsi alla diagnosi di HIV).		misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia e sarcopenia.
(*) = Sempre alla diagnosi di HIV e prima di iniziare la ART.		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. *Smith CJ, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet. 2014;384(9939):241-8.*
2. Mocroft A, et al., *Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. 55: 262-70.
3. Guaraldi G, et al. Morbidity in Older HIV-Infected Patients: Impact of Long-Term Antiretroviral Use. AIDS Rev. 2014;16:75-89
4. Guaraldi G,, et al.,. Impact of antiretroviral medications on fasting lipid parameters. Rev Cardiovasc Med. 2014;15 Suppl 1:S30-7.
5. El-Sadr W.M., et al., Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. HIV Med, 2005. 6: 114-21.
6. Law M.G., et al., The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. HIV Med, 2006. 7: 218-230.
7. Greenland P., et al., ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol, 2007. 49: 378-402.
8. De Socio, G.V., et al., Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study. Int J STD AIDS. 21: 267-72.
9. 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: 2043-50.
10. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr, 2006. 84: 18-28.
11. Lundgren JD, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015;373:795-807.
12. Peters B, et al. Screening for chronic comorbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. HIV Med. 2013;14 Suppl 1:1-11.
13. El-Sadr WM, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006,355:2283-2296.
14. Friis-Moeller N, et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. N Engl J Med 2007; 356:1723-1735.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I classici fattori di rischio cardiovascolare sono: età > 50 anni, sesso maschile, familiarità per evento cardiovascolare giovanile (< di 55 anni se maschio, < di 65 anni se femmina), colesterolemia totale, HDL, LDL, dislipidemia familiare, pressione sanguigna, fumo e diabete. Occorre aggiornare annualmente le informazioni relative ai fattori di rischio variabili per discutere con il paziente opportune azioni di prevenzione comportamentale e farmacologica e aggiornare la stima del rischio globale.	[AIII]	[1]
	Gli ictus in corso di infezione da HIV sono prevalentemente di tipo ischemico. Riconoscono fattori di rischio classico (in particolare l'ipertensione), ma (nel 38% dei casi) possono essere correlati al consumo illecito di sostanze o infezioni sistemiche. La viremia HIV è un fattore di rischio indipendente per ictus cerebrale.	[AIII]	[2]
	HIV è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per l'impatto che esso determina sullo stato metabolico e pro-infiammatorio. La ART riducendo la viremia plasmatica di HIV attenua l'impatto infiammatorio del virus.	[AII]	[3]
Stima del rischio	L'algoritmo di Framingham stima il rischio di infarto o il rischio di evento cardiovascolare nel decennio, (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp) pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici. Il Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40. L'algoritmo proposto dall'American Heart Association, per la popolazione generale disponibile al sito: http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/ restituisce la probabilità di evento cardiovascolare nell'arco della vita dell'individuo e suggerisce indicazioni specifiche per la proposta terapeutica con statine. Questo score ha dimostrato una maggiore discriminazione nella predizione del rischio cardiovascolare rispetto ad altri.	[AII]	[4-6]
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio cardiovascolare a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. In conformità con i risultati di questo studio, lo strumento contempla oltre ai predittori di rischio classici, l'esposizione corrente a LPV/r ed ABC (www.cphiv.dk/tools.aspx).	[BII]	[4]
	L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per lo studio della conduzione nei pazienti in terapia con alcuni IP.	[AII]	[7]
	L'Holter pressorio può dare informazioni dettagliate circa il comportamento "dipper" notturno del valore pressorio, esprimendo un fattore prognostico di rischio dello stato ipertensivo	[AII]	[7]

Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi)	*Biomarkers*: ipertrigliceridema, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità), di coagulazione (fibrinogeno, D-dimero), omocisteina di attivazione immunologica (linfociti CD8+CD38+). Lo studio di tali marcatori è al momento da riservarsi in ambito di ricerca.		[BII]	[8]
	Marker di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici).	Test diagnostici di **danno funzionale:** - Velocità dell'onda di polso; -- Indice pressorio caviglia braccio.	[BIII] [BII]	[8]
		Test diagnostici di **danno strutturale**: - Spessore medio intimale (IMT); - Calcio coronarico; Questi ultimi in particolare hanno dimostrato di essere in grado di predire gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dai fattori di rischio classici, pertanto possono essere utilizzati per riclassificare il rischio cardiovascolare intermedio.	[BII] [BII]	[8]
	La presenza di placca ateromasica all'ecocolor-doppler carotideo (ovvero un IMT >1.5 mm in qualunque distretto) si associa ad un rischio CV elevato e richiede pertanto un approccio più incisivo nella correzione dei fattori di rischio tradizionali (tra cui un colesterolo LDL elevato).		[AII]	[9,10]

Gestione del paziente a rischio elevato

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

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente.		[AII]	[11]
	L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare.		[AII]	[12]
Scelta della terapia ART	Pazienti naïve	L'incremento del rischio attribuibile alla ART è modesto e in grado di estrinsecarsi dal punto di vista clinico solamente nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare globale. Per questi farmaci il rischio cardiovascolare appare in parte indipendente dal loro impatto metabolico. In pazienti *con elevato rischio cardiovascolare* (Framingham > 20% o con malattia cardiovascolare subclinica), l'uso di farmaci, il cui utilizzo è stato associato ad un più elevato rischio di eventi cardiovascolari (LPV/r, DRV/r, ABC), andrebbe riservato a coloro che non hanno alternative.	[BII]	[13]
		DRV/r sembra avere un profilo di rischio cardiovascolare meno favorevole rispetto ad ATV/r. Inoltre, l'esposizione cumulativa a DRV/r sembra correlata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari.	[BII]	[14, 15]
		I pazienti che iniziano la ART con regimi contenenti ATV/r hanno mostrato in uno studio clinico randomizzato, una minor progressione dello spessore medio intimale, rispetto a chi ha iniziato con DRV/r.	[AI]	[16]
		L'iperbilirubinemia indiretta, sia nella popolazione generale sia nei pazienti HIV ha dimostrato avere un ruolo protettivo nei confronti dell'infarto miocardico. Questo stesso meccanismo potrebbe essere alla base del ruolo protettivo verso il rischio cardiovascolare di ATV/r rispetto ad altri antiretrovirali.	[BII]	[17-19]
		Il trattamento con regimi a tre farmaci contenenti INI o NNRTI (RPV, NVP) determinano minori alterazioni dei lipidi plasmatici rispetto ad altri regimi. Ciò è da tenere in considerazione soprattutto nei pazienti già dislipidemici o diabetici.	[AI]	[20-22]
	Switch in pazienti già in trattamento	Le indicazioni di *switch* di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare.	[BII]	
		Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica.	[AII]	
		Il razionale sotteso allo *switch* terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia, alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono: • Sostituzione di IP/r con NNRTI (RPV, ETV, NVP) o con IP (con o senza booster di RTV), ma con minor impatto metabolico (ATV, DRV) o con RAL • Sostituzione di ABC con TDF o con regimi non includenti NRTI; • Sostituzione a regimi contenenti NVP mirati all'aumento della colesterolemia HDL. • Lo *switch* da IP/r a DTG ha evidenziato un effetto favorevole sulla dislipidemia nei pazienti con viremia soppressa e rischio CV elevato.	[AI] [AI] [AI] [AI]	[23]
		La sostituzione da IP/r a RAL ha suggerito un possibile impatto degli INI nel ridurre alcuni biomarcatori dell'infiammazione sistemica.	[BIII]	[24]

		La sostituzione dei farmaci antiretrovirali, come strategia di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, deve essere contestualizzata agli interventi sugli stili di vita volti alla diminuzione dei fattori di rischio classici e va soppesata caso per caso valutando i rischi e i benefici di ogni proposta alternativa.	[BII]	
		Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e di essere in grado di predire la comparsa del diabete.	[BII]	
Terapie complementari	I fattori di rischio cardiovascolare classici, l'ipertensione e il diabete in particolare, contribuiscono all'evento cardiovascolare in maniera più significativa rispetto alla popolazione generale. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, antiaggregante, antidiabetica e ipolipemizzante. I principi di trattamento di queste condizioni morbose sono analoghi a quelli della popolazione generale e devono tenere in attenta considerazione l'età del soggetto, le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, la necessità di un intervento più aggressivo per raggiungere i livelli soglia individuati.		[AII]	
	L'intervento su più fattori di rischio contemporaneamente ha un effetto moltiplicativo sulla riduzione del rischio cardiovascolare globale.		[AII]	
	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con infezione da HIV, le statine sono in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e globale. In considerazione del loro effetto pleiotropo sul livello di infiammazione, l'infezione da HIV può essere considerata una indicazione allargata il cui beneficio va bilanciato rispetto ai rischi potenziali di tossicità a lungo termine, ai rischi legati all'uso di farmaci contemporaneamente e alle interazioni farmacologiche con in farmaci antiretrovirali. Da evidenziarsi il ruolo della co-infezione HCV nel determinare un aumentato rischio cardiovascolare.			[25] [26,27]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mocroft A, et al., Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010; 55: 262-70.
2. Crane HM, et al. Ischemic strokes among HIV-infected individuals in the CNICS cohort: the role of traditional and HIV-related risk factors and the impact of events secondary to other causes. International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, September 12-13, 2016, New York. Abstract 017.
3. Currier JS, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 506-12.
4. Law MG, 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: 218-30.
5. Stone NJ, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013. 63(25 Pt B):2889-934
6. Crane H.D. et al. Optimal cardiovascular disease risk score for HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). February 22-25, 2016, Boston MA (abstract 42).
7. De Socio GV, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. Am J Hypertens. 2014;27:222-8.
8. van Wij JP et al., Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Am Coll Cardiol, 2006. 47:1117-1123.
9. Stein JH, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93–111.
10. Phan BA, et al. Utility of 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines in HIV-Infected Adults With Carotid Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(7).
11. Hasse B, Strong Impact of Smoking on Multimorbidity and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in Comparison With the General Population. Open Forum Infect Dis. 2015;2(3):ofv108.
12. Fitch KV, et al., Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. AIDS, 2006; 20: 1843-50.
13. Worm SW et al., Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 2010: 318-30.
14. Ryom L, et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 128LB.
15. Maggi P, et al. Cardiovascular risk in advanced naïve HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: Comparison of three different regimens - PREVALEAT II cohort. Atherosclerosis. 2017; 263:398-404.
16. Stein JH et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. AIDS. 2015;29(14):1775-83.
17. Lin JP, et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. Circulation. 2006; 114:1476-81.
18. Marconi VC, et al. Hyperbilirubinaemia prevents cardiovascular disease for HIV+ and HIV- individuals. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Seattle. Abstract 127.
19. LaFleur J, et al. Cardiovascular outcomes among HIV-infected veterans receiving atazanavir. AIDS. 2017; 31:2095-106.
20. Ofotokun I et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. Clin Infect Dis. 2015;60: 1842-51.
21. Quercia R, et al. Comparative changes of lipid levels in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. Clin Drug Investig. 2015; 35:211-9.
22. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. GS-US-236-0102 Study Team. A randomized double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment ofHIV-1 infection: analysis of week 144 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65:e118-e120.
23. Gatell JM, et al. Switching from a boosted protease inhibitor (PI/r) based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age >50 years is non-inferior and decreases lipids. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract TUAB0102.
24. Martínez E, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir.AIDS. 2012; 26: 2315-26.

25. Stein JH. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients.Top Antivir Med. 2012;20:129-33.
26. Fernández-Montero JV, et al. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. J Viral Hepat. 2015 23:47-52.
27. McKibben RA et al A Cross-sectional Study of the Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis Among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study. J Infect Dis. 2015; 213: 257-65.

LIPODISTROFIA

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio comuni per lipodistrofia sono il sesso maschile, il basso nadir di CD4+ e lo scarso recupero immunologico, l'esposizione cumulativa ai farmaci antiretrovirali.		[AII]	[2]
	Lipoatrofia	Si associa all'uso degli NRTI, in particolare agli analoghi timidinici.	[AII]	[3]
	Lipoipertrofia	Si associa a elevato BMI o a incremento del peso corporeo in corso di terapia antiretrovirale e testimonia le modifiche antropometriche associate al fenomeno di invecchiamento.	[AII]	[4]
Stima del rischio	A tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo.		[BII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA, attraverso la valutazione della percentuale di tessuto adiposo delle gambe e la TC addome per la misurazione della quantità di grasso sottocutaneo, ovvero la valutazione ecografica, laddove disponibili, rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno lipodistrofico.		[BII]	

Gestione del paziente a rischio elevato

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

	anche se la durata dell'effetto è variabile.		
	La lipoipertrofia si associa, talvolta, all'obesità definita con un valore di BMI > 30 ovvero con valori di circonferenza addominale > 102 cm nel maschio e > 88 cm nella femmina. Pare opportuno ricordarlo in questa sede, in quanto l'obesità di associa all'infiammazione cronica nel tessuto adiposo, all'insulino-resistenza, all'aumentato rischio di sindrome metabolica, a dislipidemia, deficit di vitamina D, diabete mellito, apnee notturne, disturbo neurocognitivo ed a un maggior stress ossidativo. Inoltre, l'obesità di associa a un minor rischio di morte per causa AIDS, ma ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare. In caso di diagnosi, occorrerà una valutazione fortemente sinergica tra l'infettivologo e gli specialisti di riferimento, in merito alla terapia complessiva e al percorso gestionale del paziente.	[AII]	[10]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

MALATTIA EPATICA

I pazienti che assumono ART possono presentare durante il trattamento un aumento delle transaminasi che può essere espressione della loro epatotossicità [1,2]. In molti casi tale rialzo non è espressione di un danno iatrogeno, ma è legato alla presenza di coinfezione con i virus stessi. In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C si vedano le indicazioni nella parte relativa nelle presenti Linee Guida. Altre volte l'alterazione delle transaminasi è da riferirsi ad un abuso di sostanze 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 [3].

Individuazione del paziente a rischio elevato

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

Gestione del paziente a rischio elevato

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

Valutazione del paziente epatopatico

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Stadiazione della Malattia Epatica	Nel paziente con sospetta epatopatia valutare: • La presenza di segni e sintomi di scompenso come ittero, ascite, encefalopatia epatica ed i segni indiretti di malattia epatica avanzata: spider naevi, eritema palmare, sanguinamento spontaneo gengivale od epistassi; • I seguenti esami emocromo, fibrinogeno, ALT, AST, GGT, ALP, creatinina bil totale e diretta, PT (INR) Proteine totali e protidogramma calcolando APRI score e FIB4; • Ecografia addome superiore con valutazione del margine epatico con sonda da 7.5 MHz e Fibroscan con eventuale determinazione CAP se disponibile. In presenza di: APRI score > 1.5 e/o FIB4 > 3.25 e/o Margine epatico irregolare e(i/o Stiffness > 10.5 Valutare se presente cirrosi e stadiarla dal punto di vista funzionale con score di Child Turcotte Pugh (vedi confezioni virus epatite) e MELD.	[AI]	-
Follow up pazienti con cirrosi	Esami di laboratorio da eseguire ogni 3-6 mesi per la valutazione funzionale Emocromo, Fibrinogeno, ALT AST GGT ALP Bil tot e diretta PT (INR) creatinina ptot ed elettroforesi.	[AII]	
	Ecografia addome superiore da eseguire ogni 6 mesi per identificare lesioni epatiche e/o ascite e/o segni indiretti ipertensione portale.	[AI]	
	EGDS per identificare eventuali varici ogni 3 anni se cirrosi inattiva ogni 2 anni se persiste la causa di danno epatico.	[AI]	
	In presenza di: - CHILD TURCOTTE PUGH score > 6 e/o - varici esofagee e/o - ascite, ittero o encefalopatia epatica consultare un epatologo	[AII]	

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Joshi D., O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. Lancet, 2011. 377: 1198-209.
2. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. J Infect Dis, 2007. 196: 670-6.

3. Szabo G, Zakhari S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. World J Gastroenterol, 2011;17:2500-6.
4. Guaraldi G., Squillace N, Stentarelli N, et al., Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. Clin Infect Dis, 2008. 47: 250-7.
5. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfected with HIV and Hepatitis C virus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2012; 55: 728–36.
6. Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, et al. Prognostic Value of the Fibrosis-4 Index in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with or without Hepatitis C Virus.PLoS One. 2015;10:e0140877.
7. EACS Guidelines. Version 8.0, October 2015
8. Siegelman ES ,Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. Semin Liver Dis, 2001; 21: 71-80.
9. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. Current gastroenterology reports. 2009;11(1):50-55.
10. Soriano, V, et al., Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS, 2008; 22: 1-13.
11. Young Y, Klein MB, Ledergerber B. Noncirrhotic portal hypertension and didanosine: a re-analysis Clin Infect Dis. 2011;52: 154-5.
12. Kovari, H, Ledergerber B, Peter U, 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: 626-35.
13. Ogedegbe, AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. Clin Liver Dis, 2003;7: 475-99.
14. Nunez, M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. Hepatology, 2010. 52: 1143-55.

MALATTIA DELL'OSSO

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	Un Rx morfometrico (2 proiezioni) del rachide dorsale e lombare è raccomandato in caso di: diagnosi di osteoporosi alla DXA; donne > 70 anni e uomini > 80 anni con T-score <-1 alla DXA; donne di 65-69 anni e uomini di 75-79 anni con T-score <-1,5 alla DXA; donne in post-menopausa e uomini >50 anni con almeno un fattore di rischio specifico (riduzione della statura di oltre 4 cm,anamnesi positiva per fratture patologiche, terapia steroidea cronica).	[BII]	[2,9]
	I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, ipertiroidismo, familiarità per fratture di femore, BMI < 19 kg/m2, ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà/immobilizzazione protratta, 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.	[AI]	
	In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera o alternativamente offrire la supplementazione con vit D. Poiché in alcuni casi (specie nei soggetti con livelli di 25-OH vitamina D molto bassi) la comune supplementazione standard può non essere in grado di far raggiungere livelli plasmatici ottimali, sarebbe opportuno controllarli dopo 6 mesi dall'inizio della supplementazione.	[BII]	[3]
	L'iperparatiroidismo secondario è una condizione frequente nei pazienti HIV-positivi, è spesso legato ad un quadro di ipovitaminosi D e determina un aumento del turn-over osseo. Utile è la determinazione del PTH associata al dosaggio della 25-OH Vitamina D.	[BII]	[4]
	Una corretta valutazione dell'osso deve comprendere lo studio degli indici del metabolismo minerale, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria.	[AI]	[5]
Stima del rischio	In tutti i pazienti di età > 40 anni è indicato stimare il rischio di frattura a 10 anni utilizzando l'algoritmo FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). L'algoritmo è indicato solo per pazienti di età > 40 anni, può sottovalutare il rischio nei soggetti con HIV, e occorre inserire l'HIV come causa secondaria di osteoporosi.	[AII]	[6]
	L'ecografia quantitativa (QUS) del calcagno può essere considerata come esame di screening in alternativa alla DXA laddove quest'ultima non sia disponibile, ma al momento attuale non vi è un'evidenza sufficiente per raccomandare questa indagine come esame di screening di primo livello per la diagnosi di osteopenia/osteoporosi. Nelle donne in menopausa, in particolare, può aiutare ad individuare meglio i pazienti da inviare ad esame DXA.	[BII]	[15-17]
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA è il *gold-standard* per lo studio della densità minerale ossea (BMD). La BMD è il più importante fattore di rischio indipendente per frattura. La DXA è indicata: • Donne in menopausa; • Uomini di età maggiore di 50 anni; • Rischio fratturativo rischio intermedio o alto stimato con FRAX maggiore di 10% (10 anni). • Storia anamnestica di frattura osteoporotica. • Terapia steroidea orale > 5mg/die di prednisone per > 3 mesi. Il valori di riferimento di BMD sono stabiliti in base allo *Z-score* per le donne in pre-menopausa e gli uomini < 50 anni d'età e il T-score oltre queste fasce di età.	[AII]	[7]

	L'intervallo tra le scansioni DXA dovrebbe essere stabilito in base al deficit di BMD osservato: ogni 1-2 anni per i pazienti con osteopenia avanzata (T score, −2.00 a −2.49), dopo 5 anni per quelli con osteopenia lieve-moderata (T score, −1.01 a −1.99).	[BII]	[27]
	La valutazione per le fratture vertebrali subcliniche mediante morfometria vertebrale del rachide toracico e lombare o tramite software dedicati in DXA deve essere effettuata nelle donne in postmenopausa e negli uomini di età compresa tra 50-69 anni con specifici fattori di rischio quali, storia anamnestica di frattura osteoporotica, calo staturale > 4 cm, trattamento steroideo cronico.	[BII]	[2]
	I marcatori di riassorbimento osseo possono essere utili nel predire il rischio di frattura, integrano il dato densitometrico, e nel follow-up possono dare informazioni sulla variazione di attività dell'unità di rimodellamento osseo già dopo 3-6 mesi. Tale valutazione è particolarmente indicata per monitorare l'efficacia delle terapie antiriassobitive, con alendronato in particolare.	[BI]	[28]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Gli stili di vita utili nella prevenzione dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, apporto quotidiano di Calcio 1000-1200 mg con la dieta e Vitamina D 800 UI/die, prevenzione del dimagramento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'abuso di alcol.	[AI]	[8]
Terapia antiretrovirale	La replicazione virale "per se" è fattore indipendente di perdita di BMD.	[AI]	[1]
	Tutti i farmaci antiretrovirali, anche se in diversa misura, possono avere un impatto sul metabolismo osseo, maggiore nel primo anno di terapia.	[AI]	[1]
	Nell'ottica di un contenimento della tossicità ossea dei farmaci antiretrovirali, la correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD assume un ruolo fondamentale.	[BIII]	
	La tossicità ossea di TDF eccede quella degli altri antiretrovirali, si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati. In caso di perdita di BMD, dopo aver considerato tutte le cause di osteoporosi secondaria, essere intervenuti su quelle modificabili, ed in presenza di alternative efficaci, considerare la possibilità di un intervento sui componenti del regime in uso. L'impiego di ABC/3TC produce una minore perdita di BMD rispetto a TDF/FTC. Tra i farmaci anchor, l'uso di ATV/r è associato a una maggior perdita di BMD a livello lombare rispetto ad EFV. L'utilizzo di un Inibitore dell'Integrasi (dati più consistenti esistono ad oggi con RAL) produce, una minor perdita di BMD, sia rispetto a regimi contenenti un IP/r, sia nei regimi NRTI-sparing, quando combinato a un IP/r.	[AI]	[9,26]
	In relazione agli interventi di *switch* di terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione da HIV, dati preliminari indicano la possibile reversibilità, almeno parziale, del danno osseo, in particolare: • La sostituzione di TDF con TAF o con ABC o con RAL può comportare un significativo miglioramento della BMD e in alcuni studi anche dei markers di turnover osseo; • La sostituzione di un IP/r con raltegravir può comportare un significativo aumento del BMD • La de-intesificazione a 3TC più ATV/r togliendo TDF può comportare un significativo aumento del BMD.	[AI] [AII] [AII]	[10, 18-24]
Terapie complementari	Correggere sempre l'eventuale ipovitaminosi D se il valore riscontrato risulti inferiore a 75 nmol/l o a 30 ng/ml.	[AI]	
	La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: se non è possibile dosare i livelli di 25-OH vitamina D, due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno, preferenzialmente in inverno o in primavera, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. Ove possibile, ricontrollare i livelli di 25-OH vitamina D dopo 6 mesi dalla supplementazione per verificare il raggiungimento dei livelli ottimali. **VALORE BASALE DI 25(OH)D** / **DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA** / **DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO** <10 mg/mL o 25 nmol/l / 1.000.000 UI / 14000 UI 10-20 mg/mL o 25-50 nmol/l / 600.000 UI / 7000 UI 20-30 mg/mL o 50-75 nmol/l / 300.000 UI / 5600 UI	[AIII]	
	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, ai fini di raggiungere un apporto complessivo di 1000-1200 mg/die.	[AIII]	[11]
	L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con TDF, specie se associato a IP/r. Questa perdita di fosforo legata a un danno del tubulo prossimale può essere indipendente dai bassi livelli di vitamina D. Una combinazione di bassi livelli di calcio e fosforo e di livelli ematici di fosfatasi alcalina moderatamente elevati può indicare una deficienza di vitamina D, più o meno associata ad osteomalacia.	[BI]	[12]
	La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata a una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito.	[BIII]	[13]
	La supplementazione con calcio carbonato e Vitamina D è in grado di attenuare la perdita di BMD in pazienti che iniziano terapia con EFV/TDF/FTC.	[BI]	[14]

	Nei pazienti affetti da HIV con osteoporosi è raccomandato il trattamento con alendronato o acido zoledronico coerentemente con le linee guida per la popolazione generale. La durata ottimale del trattamento con alendronato non è nota, abitualmente si propone una rivalutazione, dopo 5 anni di trattamento. Una singola dose di acido zoledronico (5 mg per via ev) all'inizio della ART può attenuare la riduzione di BMD osservata durante le prime 144 settimane di terapia con TDF/FTC più ATV/r.	[BII] [AII]	 [25, 29]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Brown TT and Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS, 2006; 20: 2165-74.
2. Torti C. et al., High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males. Endocrine 2012; 41: 512–17.
3. Vescini F, et al., Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large italian cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;58: 163–72.
4. Sudjaritruk T, et al. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism: effects on bone turnover and bone mineral density among perinatally HIV-infected adolescents. AIDS. 2016;30: 1059-67.
5. Borderi, M, et al., Metabolic bone disease in HIV infection. AIDS, 2009. 23:1297-310.
6. Brown TT, et al., Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis. 2015;60:1242-51.
7. Grund B, et al., Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS, 2009. 23: 1519-29.
8. Grace A, et al., Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. Clinical Infectious Diseases 2010; 51:937–946.
9. Brown T, et al., Changes in Bone Mineral Density after Antiretroviral Initiation with Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine plus Atazanavir-Ritonavir, Darunavir-Ritonavir, or Raltegravir. J Infect Dis. 2015;212:1241-9.
10. Martin A, et al., Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. AIDS. 2013;27:2403-11.
11. Leite LH, et al., Dietary calcium, dairy food intake and metabolic abnormalities in HIV-infected individuals. J Hum Nutr Diet. 2010;23:535-43.
12. Bech A, et al., Treatment of calcium and vitamin D deficiency in HIV-positive men on tenofovir-containing antiretroviral therapy. HIV Clin Trials. 2012;13:350-6.
13. Szep Z, et al., Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. AIDS, 2011. 25: 525-9.
14. Overton ET et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 ;162:815-24.
15. Clò A. et al., Calcaneal quantitative ultrasound (QUS) and dual X-ray absorptiometry (DXA) bone analysis in adult HIV-positive patients. New Microbiol. 2015;38:345-56.
16. Thomsen K, Jepsen DB, Matzen L, et al. Is calcaneal quantitative ultrasound useful as a prescreen stratification tool for osteoporosis? Osteoporos Int 2015; 26: 1459-75.
17. Wang KC, Wang KC, Amirabadi A, et al. Evidence-based outcomes on diagnostic accuracy of quantitative ultrasound for assessment of pediatric osteoporosis - a systematic review. Pediatr Radiol 2014; 44: 1573-87.
18. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71: 530-7.
19. Mills A, et al. Switching from tenofovirdisoproxilfumarate to tenofoviralafenamide in antiretroviralregimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferioritystudy. Lancet Infect Dis 2016; 16: 43-52.
20. Negredo E, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDFstudy). J Antimicrob Chemother 2014; 69: 3368-71.
21. Negredo E, et al. Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2104-7.
22. Bloch M, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. HIV Med 2014; 15: 373-80.
23. Curran A, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. AIDS 2012; 26:475.
24. Mondi A et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. J Antimicrob Chemother 2015; 70:1843-9.
25. Ofotokun I, et al. A Single-dose Zoledronic Acid Infusion PreventsAntiretroviral Therapy-induced BoneLoss in Treatment-naïve HIV-infected Patients: A Phase IIb Trial.Clin Infect Dis 2016; 63: 663-71.
26. Bernardino J et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. Lancet HIV 2015; 11: e464-73.
27. Negredo E et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. PloS One, 2012;7:e46031.
28. Slama L et al. Changes in bone turnover markers with HIV seroconversion and ART initiation. J Antimicrob Chemother, 2017;72: 1456-1461,
29. Ofotokun I et al. Antiretroviral-induced bone loss is durably suppressed by a single dose of Zolendronic Acid . CROI 2017, Seattle, Abs.684.

MALATTIA RENALE

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I principali fattori di rischio per patologia renale sono: ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, epatopatia cronica e coinfezione con virus epatitici, utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, etnia africana, età avanzata, anamnesi di infezione opportunistica, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA. I fattori di rischio renali tradizionali e la conta attuale dei CD4+ sono i predittori principali di malattia renale avanzata/insufficienza d'organo.	[AII]	[1]

Stima del rischio	Per lo screening della malattia renale in ogni paziente con infezione da HIV al momento della diagnosi e all'inizio della terapia antiretrovirale sono raccomandate due indagini: la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e l'esame delle urine con una determinazione della proteinuria/albuminuria. La valutazione della funzione glomerulare avviene con algoritmi di predizione che computano il livello di creatinina sierica, l'età, il sesso, l'etnia e misure antropometriche. L'algoritmo da preferire in caso di eGFR>60 ml/min/1.73 m^2 è quello della CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) che sembra avere una maggiore accuratezza nel calcolo dell'eGFR rispetto alle equazioni Cockcroft-Gault e MDRD. Gli altri algoritmi (MDRD, Cockcroft-Gault) possono essere utilizzati in alternativa. L'equazione Cockroft-Gault, in particolare, può essere considerata per il calcolo della Clearance della Creatinina in funzione della correzione del dosaggio dei farmaci antiretrovirali nel paziente con insufficienza renale. L'algoritmo Calculator for Risk of Chronic Kidney Disease (disponibile al sito http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=md-calculator), restituisce la probabilità di insufficienza renale cronica nei successivi 5 anni. La determinazione della proteinuria/albuminuria dovrebbe essere effettuata mediante esame urine spot con valutazione dei rapporti proteine/creatinina (UP/C) e albumina/creatinina (UA/C) nelle urine o, in alternativa, mediante valutazione della proteinuria/albuminuria sulle urine delle 24 ore (proteinuria quantitativa più proteinuria qualitativa mediante elettroforesi delle proteine urinarie)	[AI]	[2, 12,13]
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio di sviluppare malattia renale cronica a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. (http://hivpv.org/Home/Tools/ChronicKidneyDiseaseTool.aspx)	[BII]	[10]
	La valutazione di eGFR e proteinuria dovrebbero essere effettuate anche ad ogni modifica della terapia antiretrovirale, ogni 6 mesi (eGFR) o 12 mesi (proteinuria) nei pazienti con parametri stabili, più spesso in caso di presenza o comparsa di alterazioni della funzionalità renale.	[AI]	[12]
	La malattia renale progressiva viene definita in caso di ≥ 25% di calo in eGFR o un calo sostenuto in eGFR di ≥ 5mL/min/1.73m2/anno. Nei pazienti che eseguono terapie potenzialmente nefrotossiche, occorre valutare contestualmente nel follow up biomarcatori di danno tubulare renale prossimale, quali proteinuria con proteine a basso peso molecolare (non albumina), glicosuria con glicemia normale, ipofosforemia, iperfosfaturia, ipokaliemia, ipouricemia, acidosi metabolica.	[AII]	[1]
Valutazione individuale di vulnerabilità	La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. Tale indagine è raccomandata soprattutto nei pazienti ipertesi e con diabete mellito. Nel danno tubulare è possibile riscontrare la presenza di proteinuria tubulare, in questo caso l'albumina non è la principale proteina urinaria. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare.	[AII]	[3]
	La presenza di CKD è un rischio equivalente di malattia cardiovascolare (CVD). Pertanto, lo screening, il monitoraggio e il livello di cura per CVD e fattori di rischio per CVD nei pazienti con insufficienza renale cronica dovrebbero riflettere l'aumento del rischio associato alla malattia renale.	[AII]	[19]
	E' opportuno richiedere una consulenza nefrologica nel caso di una o più delle seguenti alterazioni confermate in almeno due determinazioni e persistenti dopo la sospensione di eventuali farmaci nefrotossici: malattia renale progressiva, riduzione dell'eGFR ad un valore <60 ml/min/1.73 m^2, albuminuria significativa (UA/C >300 mg/g o albuminuria >300 mg/die), proteinuria significativa (UP/C >500 mg/g o proteinuria >500 mg/die), ematuria associata a proteinuria o ipertensione arteriosa.	[AII]	[12,13]

Gestione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita e sui fattori di rischio.	Data la stretta connessione tra danno renale e danno cardiaco, gli interventi di prevenzione cardiovascolare, con particolare riferimento alla malattia ipertensiva, appaiono efficaci anche per la prevenzione delle malattie del rene.	[AII]	
	Considerato il ruolo della co-infezione HCV nel peggioramento della CKD e vista l'elevata efficacia dei farmaci DAA anche nella popolazione HIV-positiva, il trattamento dell'infezione da HCV è suggerito in tutti i pazienti co-infetti.	[AI]	[11]
	L'inizio e la prosecuzione di una cART è fortemente raccomandato nei pazienti HIV con malattia renale cronica (CKD) o con nefropatia HIV-associata (HIVAN).	[AII]	[14]
	Nei pazienti naïve con CKD (filtrato glomerulare stabilmente inferiore a 60 mL/min), non è raccomandato iniziare regimi contenenti TDF o ATV/r.	[AII]	[18]
	Nei pazienti già in trattamento antiretrovirale che presentano un filtrato glomerulare stabilmente < 60 mLmin o in caso di rapido declino dello stesso (>5 mil/min/anno), è suggerita la sostituzione di TDF con TAF o ABC o con regimi non contenenti TDF. In caso di assunzione di IP/r è utile valutare un cambio del terzo farmaco.	[BII]	[6,11,15,16,18]
	La tubulopatia prossimale è una condizione clinica che si diagnostica in presenza delle seguente alterazioni: 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 aumento della creatinina. In presenza di tubulopatia prossimale è suggerita la sostituzione di TDF con TAF o con ABC o con regimi non contenenti tenofovir.	[AII]	[4,5,16]

Terapia antiretrovirale	In caso di nefrolitiasi o nefrite interstiziale: si raccomanda la sospensione di atazanavir; considerare la sospensione degli altri inibitori della proteasi con ritonavir; se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica.	BII	[17]
	Quando si sceglie un regime ART in pazienti *experienced*, occorre valutare la potenziale nefrotossicità dei farmaci che si utilizzano, le potenziali interazioni farmacologiche che possono aumentare la nefrotossicità dei farmaci e il rischio di progressione della malattia renale.	[AII]	
	Le combinazioni a dose fissa non sono raccomandate in caso di insufficienza renale. In particolare: - eGFR<70 mL/min, evitare la coformulazione EVG/c/FTC/TDF - eGFR <50 mL/min, evitare le seguenti coformulazioni: • FTC/TDF/EFV; • FTC/TDF/RPV • 3TC/AZT; • ABC/3TC/AZT; • ABC/3TC. • ABC/3TC/DTG - eGFR <30 mL/min, evitare anche la coformulazione FTC/TDF, FTC/TAF, RPV/TAF/FTC e EVG/c/FTC/TAF. In caso di insufficienza renale con eGFR<50 ml/min/1.73 m^2 è necessaria una riduzione del dosaggio (basata sulla Clearance della Creatinina) per tutti gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (tranne abacavir). In caso di eGFR<30 ml/min/1.73 m^2,maraviroc non va somministrato in associazione agli inibitori della proteasi e il suo dosaggio va ridotto a 150 mg x 2/die se compare ipotensione ortostatica.	[AI]	[16]
In caso di Cobicistat e Dolutegravir	Cobicistat e DTG riducono la secrezione tubulare di creatinina (inibendo diverse proteine di trasporto sul tubulo prossimale), generando una riduzione del valore di ($eGFR_{creat}$) non necessariamente associato a un peggioramento della funzione glomerulare. Anche rilpivirina, in misura minore, condivide questo meccanismo.	[AI]	[9]
	L'effetto di questi farmaci su $eGFR_{creat}$ compare entro le prime 2-4 settimane di trattamento, rimane stabile nel tempo e reverte con la sospensione del farmaco. Pertanto occorre considerare un nuovo setpoint di eGFR dopo 1 mese dall'inizio del trattamento.	[AI]	
	Il monitoraggio di eGFR con formule affidabili come il $CKD\text{-}EPI_{creat}$ è raccomandato anche nei pazienti trattati con questi farmaci, ma è necessario conoscere le modificazioni di questo parametro nelle prime settimane di trattamento. I pazienti andranno monitorati mensilmente per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi. Un calo dell'$eGFR_{creat}$ maggiore del 25% o insorgenza *de novo* di segni di disfunzione tubulare necessiterà di una valutazione nefrologica.	[BIII]	[7]
	Per monitorare la funzionalità tubulare, andrà ricercata la presenza di proteinuria: una proteinuria patologica andrebbe confermata con lo studio della proteinuria quantitativa su urine spot del mattino (proteinuria totale/creatinuria = PCR e albuminuria/creatinuria = ACR),o mediante proteinuria delle 24 h con elettroforesi delle proteine urinarie.	[BIII]	[8]
	Nei pazienti naives con ClCr < 70 ml/min è opportuno prendere in considerazione regimi alternativi a EVG/c/FTC/TDF. Tale combinazione andrà inoltre sospesa nei pazienti che presentino un calo della ClCr al di sotto 50 ml/min dopo l'inizio della terapia. Nei pazienti con ClCr < 30 ml/min non è consigliato il trattamento con EVG/c/FTC/TAF.	[BI]	

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ryom L, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. AIDS. 2014; 28:187-99.
2. Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 2009; 150 :604-12.
3. Choi AI, et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. Circulation, 2010; 121: 651-8.
4. Labarga P, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. AIDS, 2009; 23: 689-96.
5. Gupta SK, et al. Fanconi Syndrome Accompanied by Renal Function Decline with Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Prospective, Case-Control Study of Predictors and Resolution in HIV-Infected Patients. PLoS ONE, 2014; 9(3): e92717
6. Scherzer R, et al., Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS, 2012. 26: 867-75.
7. Maggi P, et al. The problem of renal function monitoring in patients treated with the novel antiretroviral drugs. HIV Clin Trials. 2014;15:87-91.
8. Samarawickrama A, Cai M, Smith ER et al. Simultaneous measurement of urinary albumin and total protein may facilitate decision-making in HIV-infected patients with proteinuria. HIV Medicine 2012;13: 526-32.
9. Maggi P, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. AIDS Rev 2012;14: 37-53.
10. Mocroft A, et al. Development and validation of a risk score.for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D: study. PLoS Med. 2015; 12:e1001809.
11. Fabrizi F. et al. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2016; 88:487-97.
12. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: e96-138.
13. EACS Guidelines. Version 8.0, October 2017.
14. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. AIDS 2008; 22: 481-7.
15. Mocroft A et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidneydisease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. Lancet HIV 2016 ;3:e23-32.
16. Post FA, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. JAIDS 2017;74: 180-184
17. de Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. J Antimicrob Chemother 2013; 68:1850-6.

18. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of eGFR progression, stabilisation or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. AIDS 2017, 31:1261–1270.
19. Boyd MA, Mocroft A, Ryom L, Monforte AD,et al Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. PLoS Med. 2017;14:e1002424.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

Definibile come ostruzione bronchiale progressiva e persistente, associata ad una risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas, la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia prevenibile e curabile tra le più frequenti nella popolazione generale. Fa parte, insieme al tumore del polmone e all'ipertensione arteriosa polmonare, delle "malattie polmonari non infettive associate alla infezione da HIV" che hanno una maggior incidenza nei pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale [27]. Le riacutizzazioni e le comorbosità contribuiscono a determinarne la gravità. I fattori di rischio più importanti per BPCO sono il fumo di tabacco, l'inquinamento dell'aria o nei luoghi di lavoro.
La prevalenza della BPCO riportata nei pazienti con infezione da HIV varia dal 3% al 21%. Nello studio START, nella popolazione europea risulta del 9.1%. Di questi pazienti circa il 50% non sono tuttavia mai stati fumatori, il che suggerisce che la BPCO vada compresa tra le manifestazioni infiammatorie d'organo associate alla infezione da HIV.
La valutazione della BPCO si basa sui sintomi del paziente, sulla frequenza delle esacerbazioni, sull'entità delle alterazioni spirometriche, sul danno polmonare e sulla presenza di comorbosità associate, in particolare malattie cardiovascolari, dell'osso e del rene.

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	Alla prima visita raccogliere le informazioni sui fattori di rischio per BCPO, quali: - Familiarità; - Esposizione ad inquinanti: • Fumo di tabacco attuale o pregresso). Utile stimare il numero di anni/pacchetto (pack/years), ovvero numero medio di sigarette fumate al giorno per il numero di anni di esposizione al fumo (il numero di anni/pacchetto può essere calcolato collegandosi al link: http://smokingpackyears.com) • Polveri organiche ed inorganiche in ambiente di lavoro • Inquinamento domestico legato alla cottura di alimenti e al riscaldamento di ambienti poco ventilati con uso di biocarburanti; • Inquinamento atmosferico. - Alterati sviluppo e crescita dell'apparato respiratorio; - Sesso; - Età; - Infezioni respiratorie (comprendenti le infezioni opportunistiche, tra cui PCP e TBC); - Stato socio-economico; - Asma / Iperreattività bronchiale; - Bronchite cronica. Fenotipo associato alla fragilità (adapted frailty-related phenotype) - Durata dell'infezione da HIV.	[AI]	[1-5]
	Alle visite successive raccogliere informazioni relative ai sintomi cronici di BPCO (dispnea, tosse con o senza espettorato,e/o esposizione a fattori di rischio) e sul permanere del tabagismo.	[AI]	[1,6]
Stima del rischio	In tutti i pazienti con sintomi clinici di BPCO e/o esposizione a fattori di rischio è raccomandato un esame spirometrico comprendente il test di diffusione del monossido di carbonio (CO).	[AI]	[7,8]
	Un VEMS/CVF< 0,70 post-broncodilatatore conferma la presenza di ostruzione bronchiale e quindi conferma la diagnosi di BPCO. La diagnosi di BPCO si associa a un aumentato rischio di mortalità nei pazienti con infezione da HIV.	[AI] [AII]	[1] [9]
Valutazione individuale di vulnerabilità	La valutazione con TC polmonare permette di individuare i pazienti con enfisema. Tale alterazione strutturale del parenchima polmonare rappresenta la condizione preclinica di sviluppo della BPCO. Un'accurata valutazione del paziente con BPCO include non solo la diagnosi ma anche la valutazione di gravità determinata dalla ostruzione bronchiale, dall'impatto della BPCO sullo stato generale di salute del paziente, e dal rischio di riacutizzazioni e comorbosità associate, in particolare malattie cardiovascolare, malattie dell'osso e del rene.	[BII]	[10,11]
	Lo screening per malattia/tumore polmonare mediante TC torace a basso dosaggio una volta all'anno è raccomandato nei pazienti tra i 55 e gli 80 anni ad alto rischio (ovvero con esposizione al fumo di almeno 30 anni-pacchetto e fumatori attuali oppure fumatori pregressi che hanno smesso di fumare da meno di 15 anni).	[AII]	[11]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Astenersi dal fumare modifica la storia naturale della malattia, aumenta la speranza di vita, e i pazienti che ancora fumano devono essere invitati a smettere. La vareniclina è risultata ben tollerata ed efficace nel favorire la sospensione del fumo nei pazienti in terapia antiretrovirale.	[AI] [AI]	[12-15, 25] [26]
Terapia antiretrovirale	ART riduce il rischio di recrudescenze infettive polmonari. La terapia antiretrovirale non risulta quindi rappresentare un fattore di rischio per BPCO.	[AII]	[16-19]
Terapia complementare	Una appropriata terapia farmacologica consente di alleviare i sintomi di BPCO, di ridurre frequenza e gravità delle riacutizzazioni, e di migliorare la qualità della vita e la tolleranza allo sforzo in pazienti con BPCO. Nessun trattamento ad oggi disponibile è in grado di ridurre il declino funzionale respiratorio associato alla BPCO.	[AI]	[1, 20, 21]
	Le vaccinazioni antiinfluenzale e anti-pneumococcica vanno offerte ai pazienti affetti da BPCO in accordo con le indicazioni specifiche per i pazienti HIV+.	[AI]	[22]
	Occorre prestare attenzione al rischio di interazione farmacologica tra alcuni antiretrovirali (IP, ritonavir, cobicistat, NNRTI) con i broncodilatatori e corticosteroidi (compresi quelli assunti per via inalatoria). In particolare dovrebbero essere evitate le co-somministrazioni di corticosteroidi inalatori e IP o INSTI potenziati con ritonavir o cobicistat.	[BII]	[23,24]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)-why and what? Clin Respir J 2012; 6: 208-214.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, , et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-555.
3. Guaraldi G, Raggi P, Gomes A, et al. Lung and heart disease are better predicted by pack-years than by smoking status or duration of smoking cessation in HIV patients. PLoS One 2015; 10: e0143700.
4. Akgun KM, Tate JP, Oursler KK, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with frailty measurements in HIV-infected and uninfected Veterans. AIDS 2016; 30: 2185-93.
5. Scaglioni R, Besutti G, Malagoli A, et al. CT abnormalities in never-smoking HIV patients. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV, September 12-13, 2016, New York. Abstract O11.
6. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. Eur Respir J 2009; 33:1025–30.
7. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
8. Haruna A1, Muro S, CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. Chest. 2010;138:635-40.
9. Triplette M, Justice A, Attia EF, et al. Markers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease are associated with mortality in people living with HIV. AIDS. 2017 Nov 10.
10. Tsushima K, Sone S. Identification of occult parechymal disease such as emphysema or airway disease using screening computed tomography. COPD. 2010;7:117-25.
11. Virginia AM on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2014;160:330-338.
12. Tashkin D, Kanner R Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2001;357:1571-5.
13. Scanlon PD, Connett JE Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:381-90.
14. M Huber, B Ledergerber. Outcome of smoking cessation counselling of HIV-positive persons by HIV care physicians HIV Medicine 2012; 7: 387–397.
15. Elzi L, Spoerl D, Voggensperger J, et al. A smoking cessation programme in HIV-infected individuals: a pilot study. Antiviral Therapy. 2006;11:787–795.
16. Eras Crum, Nancy F; Riffenburgh, et al. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons: Analysis of the Pre-, Early, and Late HAART JAIDS: 2006; 41:194-200.
17. Wolff AJ1, O'Donnell Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. AE Chest. 2001;120:1888-93.
18. Detels R, Tarwater P. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis AIDS 2001;15: 347-355.
19. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? Infection. 2013;41:347-53.
20. Edward J Mills, Druyts E, et al. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis Clin Epidemiol. 2011; 3: 107–129.
21. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28:523.
22. Alfageme, R Vazquez. Chronic obstructive pulmonary disease Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD Thorax 2006; 61:189-195.
23. Iniesta-Navalon C, Franco-Miguel JJ, Gascon-Canovas JJ, et al. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. HIV Med 2015; 16: 273-9.
24. Lewis J, Turtle L, Khoo S, et al. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. AIDS 2014; 28: 2636-7.
25. Helleberg, M., et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. Aids, 2015;29:221-9.
26. Ferketich AK. et al. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study.
27. Presti RM, Flores SC, Palmer BE, et al. 3rd. Mechanisms Underlying HIV-Associated Noninfectious Lung Disease. Chest 2017;152: 1053-1060.

SALUTE SESSUALE E RIPRODUTTIVA

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

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

La presenza di un'Infezione Sessualmente Trasmessa (IST) aumenta il rischio di contrarre l'infezione da HIV nel soggetto HIV negativo e il rischio di trasmettere l'infezione da HIV al proprio partner nel paziente HIV infetto [3].

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

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

Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, curare le Infezioni Sessualmente trasmesse (IST, da intendersi nel senso più ampio del termine, quindi tutte quelle infezioni riguardanti la sfera sessuale) delle persone con HIV (1).	• Eseguire lo screening per tutte le IST alla diagnosi e l'inserimento, laddove applicabile, nei programmi di vaccinazione (in accordo con il profilo viro-immunologico del paziente);
		• Eseguire lo screening con periodicità annuale;
		• Eseguire lo screening con frequenza maggiore (sei o tre mesi, a discrezione del medico), in caso di:
		  • Presenza di sintomi e/o diagnosi di IST;
		  • Rapporti sessuali con soggetti in cui è più alto il rischio per IST (per esempio gruppi ad alta prevalenza di maschi che fanno sesso con maschi, lavoratori e lavoratrici del sesso, ecc.);
			[AI]
			[AI]
			[BIII]
				[6]

Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, curare le IST (da intendersi nel senso più ampio del termine, quindi tutte quelle infezioni riguardanti la sfera sessuale) dei partner sessuali delle persone con HIV (1).	• In accordo con la persona con HIV, proporre al/ai partner lo screening e l'inserimento, laddove applicabile, in programmi di vaccinazione; • A seguire il contatto iniziale, proporre al/ai partner "una periodicità" nei controlli in merito alle IST.	[BIII] [CIII]	
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Prevenire, diagnosticare, tentare di risolvere/affrontare alcune frequenti cause dell'alterazione della salute sessuale connesse allo status di "HIV-positività": • La non accettazione della condizione di HIV-positività; Stigma e auto-stigma; Timori di discriminazione; • Il timore di trasmettere l'infezione; • La decisione se comunicare o meno lo status di HIV-positività e a chi; • La presenza di una patologia pertinente la sfera mentale; • Il peggioramento improvviso della malattia da HIV; • La presenza sinergica di altre condizioni di non accettazione e/o negazione del proprio essere (es: omosessualità).	• Oltre l'intervento (in senso lato) dell'infettivologo, è utile che specialisti (quali psicologi, psichiatri, psicoterapeuti, counsellors, personale esperto delle associazioni di pazienti e/o di comunità colpite dall'infezione), collaborino con la persona con HIV per individuare il percorso per lui/lei più appropriato. • In merito al timore di trasmettere l'infezione, informare il paziente sugli effetti positivi della terapia antiretrovirale e sui concetti di responsabilità condivisa (allo scopo, mettere eventualmente in contatto con una associazione di pazienti). • In merito alla decisione se comunicare o meno lo status di HIV-positività e a chi, le figure prima menzionate possono essere un valido supporto, offrendo eventualmente anche il loro aiuto, lasciando sempre, però, la libertà al singolo di effettuare la scelta definitiva.	[AIII] [AIII] [AIII]	
Favorire la qualità della vita delle persone con HIV [2]	Indagare le cause di possibili disfunzioni sessuali, da intendersi come anomalia del desiderio e modifiche psicofisiologiche che caratterizzano il ciclo di risposta sessuale.	• Eseguire *un'anamnesi del vissuto sessuale.* Da ripetersi con periodicità variabile, a seconda delle caratteristiche dell'individuo [4-7]. • Indagare la possibile connessione con la presenza di comorbosità (cardiovascolare,	[AIII] [CIII] [AIII]	

		vascolare, renale, ecc.). • Indagare i farmaci della 'terapia complessiva' del paziente (non è documentata l'associazione tra disfunzioni sessuali e farmaci antiretrovirali), tra questi: antidepressivi, neurolettici, benzodiazepine, antiepilettici, ipolipemizzanti (statine e fibrati), anti-istaminici, anti-ipertensivi (beta-bloccanti, alfa-bloccanti, ACE-inibitori, diuretici), omeprazolo, ranitidina, cimetidina, spironolattone, metoclopramide, finasteride, levo-dopa, oppiacei. • Nel maschio: indagare la presenza di ipogonadismo (in questo caso rilevare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina e, qualora accertato il disturbo, procedere con terapia specifica).	[AIII] [AIII]	

(1) = Considerare (anche se non esaustivamente): sifilide (le recrudescenze o recidive sono frequenti nelle persone con HIV e la sierologia non riesce a distinguere la riattivazione dalla reinfezione), *Chlamydia tracomatis* (il test di riferimento è di tipo molecolare sulle urine), *Neisseria gonorrhoeae* (può essere asintomatica), HSV2 (la trasmissione può verificarsi anche in assenza di ulcere genitali), HAV, HBV (l'interruzione di lamivudina o emtricitabina può causare la riacutizzazione), HCV (la trasmissione per via sessuale è più frequente negli MSM), HPV (l'infezione è spesso asintomatica e le recidive condilomatose sono frequenti, si veda la parte sui Tumori per le raccomandazioni di screening e altro). La Shigellosi è da considerare una IST emergente tra gli MSM [8].
(2) = In questa sede, ai fini descrittivi si è volutamente tenuto distinto quanto scritto in questa riga con quanto scritto alla riga precedente: tuttavia, si consideri la connessione imprescindibile fungendo la malattia da HIV e le conseguenze enunciate come fattori confondenti. Si invita anche a consultare lo specifico capitolo relativo alla Qualità della Vita.
(3) = Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati validati: nei maschi l'*International Index of Erectile Function* (IIEF-15), nelle femmine il *Female Sexual Function Index* (FSFI).
(4) = L'identificazione delle cause e la risoluzione delle problematiche sono azioni complesse che sovente implicano il coinvolgimento di medici specialisti (es.: urologo, proctologo, ginecologo, andrologo, cardiologo, endocrinologo, farmacologo clinico, psicologo) e di una diagnostica specifica.
(5) = Il trattamento della disfunzione erettile si basa principalmente su farmaci inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-Is). Secondo la terapia antiretrovirale corrente, possono essere necessari aggiustamenti dei dosaggi normalmente prescritti. Il medico infettivologo e l'endocrinologo/urologo sono chiamati insieme a concordare l'eventuale prescrizione di farmaci PDE5-Is, così come per l'eventuale trattamento della eiaculazione precoce (possibili interazioni farmacologiche).
(6) = Sono mancanti Linee Guida per il trattamento della disfunzione sessuale femminile, sia nella popolazione generale che in quella HIV-positiva.

Tabella 2 – Promozione della salute riproduttiva.

PRINCIPIO	PERCORSO/OBIETTIVO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Realizzazione del desiderio di genitorialità.	• Nelle persone con HIV intenzionate è raccomandata l'indagine sulla salute riproduttiva e di quanto prima enunciato in merito alle IST. • L'indagine sulla salute riproduttiva è da ripetersi con periodicità variabile, a seconda delle caratteristiche dell'individuo. • L'indagine sulla salute riproduttiva dovrebbe riguardare entrambi i partner, con particolare attenzione a quelli siero-discordanti.	[AIII] [BIII] [AIII]	[6,10]
Salute Positiva, Dignità e Prevenzione.	Protezione dall'infezione da HIV e concepimento.	In **coppie siero-discordanti in cui il partner HIV-positivo** assume la terapia antiretrovirale ed è in soppressione virologica stabile, avere rapporti sessuali senza l'uso del profilattico durante i periodi di massima fertilità (determinata dal monitoraggio dell'ovulazione) è un metodo sicuro per il concepimento [7, 9]. Vi sono evidenze per le quali nei primi 6 mesi successivi all'inizio della terapia antiretrovirale, anche nei pazienti con soppressione virologica, il virus può persistere nel seme. Si raccomanda pertanto di posticipare il concepimento dopo tale periodo [10,11]. Nei casi in cui uno o entrambi i partner non riescano ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale, è possibile ricorrere alle seguenti pratiche (l'elenco è ordinato per sicurezza crescente) [12]: Se il partner HIV-positivo è il maschio: • La profilassi pre-esposizione (PrEP): fare riferimento al capitolo specifico delle Linee Guida. 19. Lavaggio dello sperma. Se il partner HIV positivo è la femmina: 20. Inoculo in vagina di liquido seminale adeguatamente raccolto.	[AI] [AII] [CIII]	[6,7,9-12]

NOTE:
- I farmaci disponibili per la contraccezione orale possono presentare interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali. Raltegravir, dolutegravir, rilpivirina e gli NRTI non presentano interazioni farmacologiche con i contraccettivi orali.
- Per la gestione della gravidanza nelle donne con infezione da HIV fare riferimento al capitolo specifico delle Linee Guida.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. World Health Organization Essential Prevention and Care Interventions for Adults and Adolescents Living with HIV in Resource- Limited Settings. Geneve, 2008.
2. GNP+, UNAIDS Positive Health, Dignity and Prevention. Technical Consultation Report. Amsterdam, 2009.
3. STDs and HIV – CDC Fact Sheet. Disponibile nel sito: https://www.cdc.gov/std/hiv/stdfact-std-hiv.htm
4. Grant RM et al. *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men.* New Engl Jour Med 363:2587-2599, 2010.
5. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet 2016; 10013, 53-60.
6. Centers for Diseases Controls: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR June 5, 2015.
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med 2016; 375: 830-9.
8. Mohan K, Hibbert M, Rooney G al. What is the overlap between HIV and shigellosis epidemics in England: further evidence of MSM transmission? Sex Transm Infect. 2017 May 10.
9. Del Romero J, Baza MB, Rio I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4398.
10. Du P, Liu A, Jiao Y, et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood. Microbiol Immunol 2016; 60: 187-95.
11. Mujugira A, Celum C, Coombs RW, et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72: 579-84.
12. EACS Guidelines ver October 2017.

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

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

Disturbi cognitivi

I disturbi neurocognitivi nei pazienti con infezione da HIV sono imputabili a un danno di HIV al sistema nervoso centrale (SNC) - in tal caso definiti come *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) - riconducibili ad altre cause, o al sovrapporsi di entrambe le situazioni.

Tali disturbi possono essere identificati o confermati, se evidenti clinicamente, attraverso i test neurocognitivi (alterazione in almeno due aree cognitive). A scopo di ricerca vengono frequentemente utilizzate le seguenti categorie di disturbi cognitivi HIV-correlati: deficit asintomatico (*asymptomatic neurocognitive impairment,* ANI), disturbo lieve (*mild neurocognitive disorder,* MND), e demenza (*HIV-associated dementia,* HAD), definite in base al grado di interferenza con la vita quotidiana (rispettivamente nessuno, lieve o grave) [2]. La prevalenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della ART mentre, secondo un recente studio italiano, MND interessa il 10% dei pazienti che riportano problemi cognitivi e il 4% dei pazienti che non riferiscono sintomi [3]. Il significato clinico delle forme di ANI (riscontrate nel 16% dei pazienti) e del loro potenziale di evolvere verso forme sintomatiche rimane incerto [4].

Tuttavia, i test neuropsicologici non consentono di identificare la natura delle alterazioni cognitive, se causate da HIV o da altre condizioni, comprendenti: depressione, disturbi d'ansia, psicosi e altre patologie psichiatriche; uso attuale o pregresso di sostanze psicoattive/psicotrope (cocaina, metanfetamine, oppioidi), abuso di psicofarmaci, etilismo; malattia cerebrovascolare; malattia di Alzheimer e altre forme di demenza; infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti; encefalopatie dismetaboliche, traumi cranici o altre patologie neurologiche. Ulteriori indagini di laboratorio e strumentali si possono rendere necessarie per confermare/escludere la presenza di queste condizioni (Tabella 1).

Alcuni fattori sono stati associati a più elevato rischio di disturbi cognitivi in pazienti con infezione da HIV dopo esclusione delle altre condizioni 'confondenti' [2,3]:

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

Inoltre, i disturbi cognitivi HIV-associati, compresa HAD, possono essere associati a escape virale nel liquor. Questa condizione è infrequente, e definita dalla presenza di carica virale liquorale rilevabile con carica virale plasmatica soppressa o carica virale liquorale superiore a quella plasmatica, nel caso di carica plasmatica rilevabile. L'escape virale 'sintomatico' si associa in genere a encefalopatia progressiva con disturbi cognitivi e motori, e, più raramente, a forme ad evoluzione particolarmente grave. Queste ultime possono essere sostenuta da un'intensa infiammazione e configurarsi nel quadro patologico di 'encefalite a cellule CD8' [4, 5, 6, 7].

Alcuni fattori sono stati associati a più elevato rischio di escape virale liquorale sintomatico [5,6]:

- Nadir CD4+ < 200 cellule/µL;
- Pregressa demenza HIV-correlata;
- Farmacoresistenza;
- Scarsa aderenza alla ART;

Infine, un escape virale è presente in circa il 10% dei pazienti neuroasintomatici (escape virale 'asintomatico'), ma il significato di questa condizione è ancora incerto [8]. In un recente studio controllato è stato osservato che la presenza di viremia plasmatica a basse copie nei 12 mesi precedenti si associava a escape liquorale asintomatico [9].

Disturbi psichiatrici

I disturbi psichiatrici vengono riscontrati in circa la metà dei pazienti con infezione da HIV. Le principali manifestazioni sono rappresentati dalla depressione, dall'ansia e da disturbi psicotici [10]. Tali disturbi sono rilevanti, oltre che per se, per il loro effetto confondente nella diagnosi di disturbi cognitivi HIV-correlati. La depressione e l'ansia sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione e concentrazione e disturbi della memoria (prevalenti nella depressione), e con disturbi della vigilanza, irrequietezza o irritabilità (prevalenti nell'ansia).

Nella gestione dei pazienti con disturbi psichiatrici, va tenuto delle possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci a uso psichiatrico o neurologico, che possono compromettere l'efficacia di entrambe le terapie o aumentarne gli effetti collaterali. Inoltre, l'uso di neurolettici è associata in modo significativo allo sviluppo di sindrome metabolica [11], per cui si raccomandano, a maggior ragione nei pazienti in terapia neurolettica, modificazioni dello stile di vita e, se necessario, l'utilizzo di farmaci antilipemizzanti [AII].

L'uso di EFV è associato ad un'aumentata frequenza di effetti collaterali al SNC di tipo neurologico (stordimento) e psichiatrico (sogni vividi, incubi, insonnia, e, sebbene non in maniera univoca, alterazioni del tono dell'umore) per cui, in pazienti con patologie psichiatriche è consigliata la valutazione del rapporto rischio-beneficio del suo utilizzo [BIII] [12-14]. L'associazione tra l'utilizzo di EFV e l'occorrenza di suicidio è dibattuta: in un'analisi di trial clinici in pazienti naïve si è osservato un aumento del rischio di circa 2 volte mentre in studi di coorte non è stata dimostrata alcuna associazione [15-18].

Tabella 1 - Diagnosi dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati.

ESAME/I	POPOLAZIONE TARGET	OBIETTIVO/I	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione neurocognitiva*	Se il paziente/familiari riferiscono o se il curante rileva sintomi di alterazioni cognitive.	Identificazione pazienti con disturbi neuro cognitivi. (se escluse altre patologie).	[AII]	[19,20]
Test di screening per problemi psichiatrici**	Se il paziente/familiari riferiscono o se il curante rileva sintomi di depressione o ansia.	Selezione pazienti con possibili disturbi psichiatrici.	[AIII]	[22-24]
Valutazione psichiatrica	Pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici o test di screening per problemi psichiatrici positivo	Identificazione di pazienti con disturbi psichiatrici. Funzionale alla diagnosi di esclusione di disturbi neurocognitivi.	[AIII]	[2]
Esame neurologico	Pazienti con problemi cognitivi sintomatici	Diagnosi di *disturbi neurocognitivi HIV-correlati* con/senza escape liquorale. Funzionale alla diagnosi di esclusione di *disturbi neurocognitivi HIV-correlati* e all'identificazione di altre condizioni	[AII]	[4,5]
Risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto				
Esame del liquor***				

* Si raccomanda per la valutazione neurocognitiva la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici che comprenda le seguenti aree: fluenza verbale, funzioni esecutive, velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione/working memory, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva e abilità motorie [2]. Considerare, a questo scopo, anche l'esecuzione di batterie di test "di screening" approfonditi, ad esempio MoCA o Cogstate [14, 21]. Per verificare il grado di interferenza con la vita quotidiana si suggerisce di utilizzare la valutazione IADL (*Instrumental Activities of Daily Living)*[20].
** Test consigliati: Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9) e Generalized Anxiety Disorder (GAD), oppure Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)[22-24].
***Esami su liquor per escludere patologie concomitanti; HIV-RNA per identificare/escludere *escape* liquorale, test delle resistenze genotipiche (GRT), e eventualmente del tropismo virale per ottimizzazione terapeutica [5,6].

Trattamento dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati

Oltre a ridurre l'incidenza dei disordini neurologici HIV-correlati, ART è efficace nel migliorare la performance neurocognitiva, nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione e di danno neuronale [25-27]. I farmaci antiretrovirali si differenziano in termini di capacità di superamento delle barriere cerebrali e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilicità, legame con le proteine, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi. E' stato proposto, per definire l'efficacia di una ART nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS penetration-effectiveness score*)[28], calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Gli studi che hanno valutato l'associazione tra *CPE score,* rilevazione di HIV-RNA nel liquor e miglioramento neurocognitivo nel tempo, non hanno portato a risultati convergenti [29,30]. Per questo motivo il punteggio CPE composito, derivante dalla somma dei punteggi dei singoli farmaci, non è al momento accettato come strumento di ottimizzazione della terapia. Si ritiene utile tuttavia, evidenziare farmaci antiretrovirali con 'dimostrata' neuropenetrazione e/o neuroefficacia, che comprendono sia farmaci utilizzati nelle prime linee terapeutiche (DRV/r, DTG, ABC), che farmaci di seconda scelta o utlizzati nel trattamento di casi particolari (AZT, EFV, NVP, LPV/r, MVC).
Raccomandiamo, per il trattamento di pazienti con escape liquorale 'sintomatico', di utilizzare una combinazione di farmaci che garantisca, da una parte, l'inibizione della replicazione virale a livello liquorale – che tenga conto del profilo di resistenza liquorale e che includa farmaci a dimostrata neuropenetrazione e/o neuroefficacia – e, dall'altra, il massimo dell'efficacia a livello sistemico - in termini di potenza intrinseca, tollerabilità, barriera genetica, aderenza e, naturalmente, mirata in base al profilo di resistenza.

Tabella 2 - Terapia e monitoraggio di HAND.

SCENARIO CLINICO	BASI BIOLOGICHE	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Non in terapia ART: disturbi cognitivi HIV-correlati	**Possibile infezione produttiva del SNC**	▪ ART: in accordo con i principi generali di inizio terapia, utilizzando combinazioni a massima efficacia e, possibilmente, comprendente il maggior numero di farmaci a elevata neuropenetrazione/efficacia [10]. ▪ Monitoraggio: considerare rivalutazione con test NP (>6 mesi), RMN encefalo e puntura lombare (a >3 mesi).	[BIII]	[24,25]
In terapia ART con escape liquorale: disturbi cognitivi HIV-correlati o altri problemi neurologici	**Infezione produttiva del SNC**	▪ ART: modificazione o potenziamento in base a GRT su liquor e precedenti test su plasma privilegiando farmaci a elevata neuropenetrazione/efficacia. ▪ Monitoraggio: rivalutazione con test NP (>6 mesi), RMN encefalo e rachicentesi (>1 mese)	[AIII]	[4,5]

Si raccomanda scelta e gestione della ART in base alle linee guida generali in tutti gli altri casi (pazienti neuroasintomatici, pazienti con disturbi cognitivi HIV-correlati in fallimento terapeutico o con replicazione soppressa nel liquor e nel plasma, pazienti con disturbi cognitivi ma senza evidenza di escape virale liquorale.

Trattamento dei disturbi psichiatrici

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 58: 181-7.
2. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology 2007; 69: 1789-99.
3. Pinnetti C, Libertone F, Balestra P, et al. Declining Prevalence of HIV-Associated Neurocognitive Disorders in More Recent Years. CROII. February 22-25, 2015. Boston, MA, USA. O63.
4. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. Neurology. 2014; 82:2055-62.
5. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2010; 50: 773-8.
6. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal Fluid HIV Escape Associated with Progressive Neurologic Dysfunction in Patients on Antiretroviral Therapy with Well-Controlled Plasma Viral Load. AIDS 2012; 26: 1765-74
7. Lescure FX, Moulignier A, Savatovsky J, et al.. CD8 encephalitis in HIV-infected patients receiving cART: a treatable entity. CD8 encephalitis in HIV-infected patients receiving cART: a treatable entity. Clin Infect Dis. 2013; 57:101-8
8. Edén A, Fuchs D, Hagberg L, et al, HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. J Infect Dis 2010; 202:1819-25.
9. Nightingale S, Geretti AM, Beloukas A, et al. Discordant CSF/plasma HIV-1 RNA in patients with unexplained low-level viraemia. J Neurovirol. 2016; 22:852-860
10. Bing EG, Burnam AM, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. Arch Gen Psych. 2001; 58: 721–8.

11. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol 2011; 8: 114-26
12. 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.
13. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Ribaudo H, Gulick RM; A5097s Study Team. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). HIV Clin Trials. 2009;10:343-55.
14. Journot V, Chene G, De Castro N, et al. ; ALIZE Study Group. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. Clin Infect Dis. 2006;42:1790-9. Erratum in: Clin Infect Dis. 2006;43:270.
15. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al., Gulick RM, Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. Ann Intern Med. 2014;161:1-10. Erratum in: Ann Intern Med. 2014;161:308.
16. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. J Int AIDS Soc. 2014 Sep 4;17:19214.
17. Smith C, Ryom L, Monforte Ad, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. J Int AIDS Soc. 2014;17: 19512.
18. Nkhoma ET, Coumbis J, Farr AM, et al. No Evidence of an Association Between Efavirenz Exposure and Suicidality Among HIV Patients Initiating Antiretroviral Therapy in a Retrospective Cohort Study of Real World Data. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2480.
19. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. AIDS 2013; 27: 2385-401.
20. 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.
21. Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, et al. A Screening Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders That Accurately Identifies Patients Requiring Neurological Review. Clin Infect Dis. 2016 ;63:687-93.
22. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001; 16: 606-13.
23. 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.
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 361–370.
25. 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.
26. 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.
27. Dahl V, Peterson J, Fuchs D, Gisslen M, Palmer S, Price RW. Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. AIDS. 2014; 28: 2251-8
28. Hammond ER, Crum RM, Treisman GJ, M. et al. CHARTER Group. The Cerebrospinal Fluid HIV Risk Score for Assessing Central Nervous System Activity in Persons With HIV. Am J Epidemiol. 2014;180:297-307.
29. Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? AIDS. 2014;28:493-501.
30. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, et al.; HIV-CAUSAL Collaboration. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. Neurology. 2014;83:134-41.

TUMORI

I tumori, sia diagnostici (ADCs) che non diagnostici per AIDS (NADCs), rappresentano oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità per il soggetto con infezione da HIV [1-2]. Nell'era ART è progressivamente diminuita l'incidenza degli ADCs [3-8], ma l'eccesso di rischio per il Sarcoma di Kaposi e per i linfomi non-Hodgkin (NHL) rimane elevato anche nei pazienti in risposta virologica alla terapia e con conta dei CD4+ > 500 cellule/µL [6,8]. Il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati ad HPV (carcinoma dell'ano), l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma, sono i NADCs più frequenti nella popolazione HIV in corso di ART [3-11]. L'effetto cancerogeno sinergico dell'invecchiamento e di HIV sta amplificando il rischio e lo spettro dei tumori, con un incremento del 50% dopo i 65 anni rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età e con un aumento dei tumori tipici dell'anziano, quali cancro del polmone, prostata, colon-retto, mammella ed NHL [12]. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, compresi i NADCs, con un aumento del loro rischio, della loro aggressività biologica e della mortalità, che correla con l'entità del deficit immunitario stesso [4-23]. Lo studio START ha confermato che l'inizio precoce della ART riduce il rischio di eventi AIDS/non AIDS. Nei pazienti che iniziano la terapia con CD4+ >500 cellule/µL, il rischio neoplastico si riduce del 64% per tutti i tumori [14] e del 74% per i tumori associati a virus cancerogeni [15]. La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia antiblastica, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine [4,16-23]. Questa sezione mira a focalizzare alcuni aspetti della complessa problematica oncologica, prevalentemente quelli rivolti alla prevenzione e diagnosi precoce e ai principi generali su timing, criteri di scelta e gestione della terapia antiretrovirale nel paziente HIV con neoplasia. Tutti i soggetti HIV devono essere regolarmente sottoposti a programmi di prevenzione (Tabella 1), ai programmi di screening raccomandati per la popolazione generale (Tabella 2) e a screening adattati o specifici per la popolazione HIV-positiva (Tabella 3).

Tabella 1 - Norme generali di prevenzione oncologica.

STRATEGIA DI PREVENZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

I più importanti strumenti di Prevenzione Oncologica sono: • L'inizio precoce della terapia antiretrovirale* • Le modificazioni dello stile di vita (interruzione del fumo e astinenza da alcolici) • La terapia delle infezioni da HBV/HCV • La vaccinazione anti-HPV** con • Tre dosi in tutte le fasce di età	[AI] [AI] [AI] [AI] [AI]	[4,6,9,11,14,15,18,19] [3-6,8-12,16,24] [3-6,9,11,12] [25-27,30] [27]
*I pazienti coinfetti con HPV e con nadir di CD4+ < 200 cellule/µL e/o viremia HIV-RNA persistentemente elevata (>100.000 cp/mL), rimangono ad alto rischio di neoplasie anogenitali invasive da HPV, anche dopo il recupero viro-immunologico [16]; **raccomandata nella fascia di età 9-26 anni [25], consigliata senza limite di età, con vaccino quadrivalente in soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL e conta dei CD4 > 350/µL; nei maschi sempre con vaccino quadrivalente o nonavalente [26,27].		

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

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICHE SCREENING	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Mammella	Donne 50-70 aa(E) Donne>40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	[AI]	[28,29]
Prostata	Uomini>50 aa	Esame rettale + PSA test	Annuale	[AI]	[28,29]
Colon-retto	Tutti, 50-75 aa (E) > 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	[AI]	[28,29]
E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane.					

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

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICA SCREENING	RACCOMANDAZIONE (Forza/Evidenza)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cervice uterina	Donne sessualmente attive. Lo screening deve iniziare entro un anno dall'inizio dell'attività sessuale o alla diagnosi di HIV.	- PAP test convenzionale - - PAP test su base liquida § -solo Pap test o Co-testing (Pap test+HPV test) - Colposcopia	Età < 30 aa: il secondo° esame a 12 mesi; - ogni 3 aa se 3 Pap test annuali negativi. Età ≥ 30 aa: il secondo° esame a 12 mesi; - ogni 3 aa se 3 Pap test annuali negativi o se Co-test negativo°° - Co-test annuale se Pap test normale ed HPV test positivo Se Pap test patologico o HPV test positivo per ceppi alto rischio	[BII] [BII] [BII] [BII] [BII] [BII] [AII]	[27,30] [27,30,31] [27,28,30]
Ano	- MSM; - Tutti con storia di condilomi ano- genitali; - Donne con istologia genitale patologica ∞∞∞∞∞∞ MSM*	- PAP test convenzionale - PAP test su base liquida Anoscopia ad alta risoluzione	*Annuale, se 2 esami consecutivi neg Se Pap test patologico	[AIII] [AII]	[4,32,33] [33]
Fegato	- HCV coinfetti con cirrosi; - Tutti HBV con viremia rilevabile -Tutti HBV/HCV aviremici se con cirrosi -Tutti HCV aviremici (post-DAAs) con pregresso epatocarcinoma	Ecografia addome +/- α-fetoproteina	Ogni 6-12 mesi -Ogni 6 mesi §§	[AI] [AI] [AI]	[4,27-32,34] [34,35] [35,36]

Polmone	- Fumatori con storia di > 30 pacchi di sigarette/anno; -se ex-fumatori entro 15 anni dalla cessazione - Età> 40 aa**	TAC spirale a basso dosaggio	Annuale	[AII]	[4, 32,37-39]
Cute	- Pelle chiara; - Razza bianca non-ispanica	Esame della cute	Annuale	[AIII]	[4,32]
° il secondo Pap test a 6 mesi su opinione degli esperti; § consigliato uno screening ogni 3 anni se due Pap test consecutivi entro 12 mesi risultano negativi e CD4>500/µL [AII][31]; °°Co-test negativo=Pap test negativo ed HPV test negativo; MSM: *Men who have Sex with Men*; MSM*: l'impiego diretto dell'anoscopia ad alta risoluzione è costo-efficace nei MSM; §§ nella popolazione generale è stato documentato un alto tasso di recidive precoci dell'epatocarcinoma nei mesi post-DAAs, da sospetta sindrome da immunoricostituzione, l'intervallo ottimale dello screening non è stato standardizzato; Età> 40 aa**: questo limite di età si basa su opinione degli esperti					

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

Tabella 4a - Strategia Generale

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'inizio/continuazione della ART è fortemente raccomandato indipendentemente dai parametri viro-immunologici.	- Tumori AIDS e non-AIDS definenti - Spettanza di vita >1 mese	[AI] [AII]	[4,19,20,38-45] [4,9]
La ART è raccomandata in concomitanza con la terapia antitumorale.	- Linfomi - Sarcoma di Kaposi - Tumori solidi	[AI] [AI] [AI]	[4,19,20] [4,40-42] [4,9,38,39]
La ART concomitante alla terapia antitumorale è sconsigliata in particolari sottogruppi di pazienti.	- Ridotta spettanza di vita - Ridotta riserva funzionale d'organo	[AIII] [BIII]	[4,9] [4,9]
Pazienti con ridotte opzioni terapeutiche per resistenza estesa ai farmaci antiretrovirali	- La terapia antiretrovirale va per quanto possibile continuata - Utilizzare farmaci recenti o innovativi in grado di superare la resistenza (es. DTG)	[AIII] [AIII]	[4,9] [4,9 46]
La semplificazione con un regime antiretrovirale di monoterapia /duplice non convenzionale, deve essere valutata solo in studi clinici controllati	-Tutti i pazienti con tumore in fase attiva	[AII] [AIII]	[4,9,43,46] [4,43]

Tabella 4b - Strategia durante il Trattamento Concomitante

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Monitoraggio intensivo della tossicità.	- Pazienti trattati con terapia antiretrovirale in associazione ad antiblastici e/o radioterapia	[AI]	[4,9,47,48]
Le potenziali interazioni farmacologiche fra antiretrovirali e antiblastici guidano la scelta del regime ART	- Tutti i pazienti con tumore	[AII]	[4,9,47-49]
Evitare l'uso dell'AZT.	- In associazione a terapie mielotossiche	[AII]	[4,47-49]
Uso di regimi ART a base di RAL/DTG (per minori interazioni PK).	- Uso di antiblastici metabolizzati dal citocromo P-450* - Assenza di studi clinici/PK	[AII] [AIII]	[4,47-49] [4,47,48]
- Evitare antiretrovirali inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI.	In associazione con alcaloidi della vinca, taxani	[AII]	[47-51]
- Evitare inibitori delle proteasi boostati con RTV/COBI	Uso di inibitori della Tirosin Kinasi	[AII]	[50,51]
Evitare l'uso di DTG, in assenza di studi di farmacocinetica	- In associazione con Cisplatino, Oxaliplatino	[AII]	[51,52]
Non usare la bilirubina per ridurre la dose degli antiblastici a metabolizzazione epatica**	- In associazione con ATV	[AII]	[47-49]
- Intensificare monitoraggio tossicità renale da TDF.	- In associazione con metotrexate, platino-derivati	[BII]	[47-49]
-Evitare antiretrovirali che allungano l'intervallo QT (ATV, LPVr,)	- In associazione con i nuovi inibitori della Tirosin Kinasi (lapatinib, nilotinib,vandetanib,lenvatinib)	[AII]	[50]

Tabella 4c-Strategia dopo il Trattamento Antineoplastico

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
-Monitoraggio immunologico e virologico intensivo nel primo anno post-terapia	Tutti i pazienti trattati con radioterapia	[AII]	[45]

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

TUMORE-STRATEGIA TERAPEUTICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
SARCOMA di KAPOSI (SK) - ART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0). - Nei pazienti con malattia in stadio T1, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale seguita da ART di mantenimento. - I pazienti con SK associato ad IRIS, con neoplasia rapido-proliferante o interessamento viscerale devono essere trattati precocemente con CT. - I pazienti che sviluppano SK con viremia soppressa ed alta conta dei CD4 sono spesso refrattari alla terapia antitumorale standard e devono essere inseriti in studi clinici controllati.	[AII] [AII] [AI] [AII]	[4,43] [4,41,43] [4,53] [4,54,55]
LINFOMI NON-HODGKIN - Impiego di una polichemioterapia differenziata in base all'istotipo (Diffuso a grandi cellule/Burkitt), associata a Rituximab (Anticorpo monoclonale anti-CD20) nei casi CD20-positivi, alla ART, alla profilassi delle infezioni opportunistiche e ai fattori di crescita per il midollo osseo. -impiego della chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo in pazienti responsivi agli antiretrovirali,con linfoma refrattario/recidivato dopo prima linea di chemioterapia.	[AI] [AII]	[4,19,20] [4,21]
TUMORI SOLIDI - I pazienti con fattibilità di una ART efficace e senza infezioni opportunistiche devono essere trattati come i pazienti della popolazione generale e con stretto monitoraggio delle comorbidità.	[AI] [AIII]	[4,9,39,40] [9]
CT: chemioterapia; IP/r: inibitori delle proteasi boostati con RTV; IRIS: Sindrome Infiammatoria da Immunoricostituzione.		

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Zucchetto A, Virdone S, Taborelli M, et al. Non-AIDS-Definig Cancer Mortality:Emerging Patterns in the Late HAART Era. JAIDS 2016;73:190-196.
2. Engel EA, Yanik E, Wheeler W, et al. Cancer-attributable mortality among people with treated Human Immunodeficiency Virus infection in North America. Clin Infect Dis 2017; 65: 636-643.
3. Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. Int J Cancer 2010; 127:1437-45.
4. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11: 223-38.
5. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Lj J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. J Natl Cancer Inst 2015; 107: 1-8.
6. Silverberg MJ. et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011: 20: 2551-2559.
7. Hleyhel M, et al.; French Hospital Database on HIV–ANRS CO4 Cohort. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. Clin Infect Dis. 2013; 57: 1638-47.
8. Yanik E, et al. Changes in Clinical Context for Kaposi' Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People with HIV Infection in the United States. J Clin Oncol 2016. 34: 3276-83.
9. Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The Evolving Scenario of Non-AIDS-Defining Cancers: Challenges and Opportunities of Care. Oncologist. 2014, 19: 860-867.
10. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. AIDS 2014, 28: 453–465.
11. de Martel C, Shiels M, Franceschi S, et al. Cancer attributable to infections among adults with HIV in the United States. AIDS 2015: 29: 2173-2181.
12. Yanik E, Hormuzd A, Engels A, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. AIDS 2016, 30: 1663-1668.
13. Shiels M and Engel EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. Curr Opin HIV AIDS 2017;12:6-11.
14. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015; 373: 795-807.
15. Borges A, Neuhaus J, Babinker AG, et al. Immediate antiretroviral therapy reduces risk of infection-related cancer during early HIV infection. CID 2016; 63: 1668-1676
16. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. Am. J. Epidemiol. 2013; 178: 877-884.
17. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, et al. Relationship of immunologic response to antiretroviral therapy with non-AIDS defining cancer incidence. AIDS 2014; 28: 979-87.
18. Lapadula G, Chatenoud L, Gori A, et al. Risk of severe Non-AIDS events is increased among patients unable to increase their CD4+ T-cell counts > 200/µL despite effective HAART. PLOSone 2015; 10:e0124741
19. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. AIDS. 2013; 27: 2365-2373.
20. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment Factors Affecting Outcomes in HIV-associated Non-Hodgkin Lymphomas: A Pooled Analysis of 1,546 Patients" Blood 2013: 122: 3251-62
21. Michieli M, Mazzucato M, Tirelli U, De Paoli P. Stem cell transplantation for lymphoma patients with HIV infection. Cell Transplant 2011; 20:351-70.
22. Montoto S, Montoto S, Shaw K, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol. 2012; 30: 4111-6.
23. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2012; 30: 4117-23.

24. Hellerberg M, Gerstoft J, Afzal S, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population:impact of smoking and HIV. AIDS 2014;28:1499-1508.
25. Bailey HH, Chuang LT, du Pont NC, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J Clin Oncol 2016, 34: 1803-1812.
26. Money DM, Moses E, Blitz S, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Vaccine 2016, 34: 4799-4806.
27. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: recomendations from the Centers for Disease Control and Prevention.2016;http://aidsinfo,nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
28. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening.CA Cancer J Clin. 2017;67: 100-121.
29. European Commission: council recommendation on cancer screening. www.ec.europa.eu/health /ph_determinants/genetics/documents.com.
30. European Guidelines for Treatment of HIV-infected adults in Europe.8.0.2016.http//www.eacssociety.org.
31. Aho I, Kivela P,Haukka J,Sutinen J,Hrikinheimo O. Declining prevalence of cytological squamous intraepithelial lesions of the cervix among women living with well-controlled HIV – Most women living with HIV do not need annual Pap smear screening. Acta Obst Gynecol Scand 2017;96:1330-1337.
32. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected patients. Semin Oncol 2016, 43:173-188.
33. Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. AIDS. 2014, 28: 861-7.
34. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, et al. Early detection and curative treatment of Hepatocellular Carcinoma:a cost-effectiveness analysis in France and in the United States. Hepatology 2017;65:1237-1248.
35. Torres HA, Shigle TL, Hammmoudi N, et al. The Oncologic burden of Hepatitis C Virus infection:A clinical perspective.CA Cancer J Clin 2017;67:411-431.
36. Kolly P, Waidman O,Vermehren J, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct antiviral agent treatment:a European multicentre study. J Hepatol 2017;67:876-888.
37. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer: has it finally arrived? Implications of the National Lung Screening Trial. J Clin Oncol 2013; 31: 1002-1008.
38. Makinson A, Le Moing V, Reynes J, et al. Lung Cancer Screening with Chest Computed Tomography in People Living with HIV. A Review by the Multidisciplinary CANCERVH Working Group. J Thoracic Oncology 2016;11:1644-52
39. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. AIDS. 2013; 27: 459-68.
40. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. J Clin Oncol. 2008; 26: 474-9.
41. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma.J Clin Oncol. 2014; 32: 409-14.
42. 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.
43. Robey RC,Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. Curr Opin Infect Dis 2015; 28: 31-40.
44. Powles T, Imami N, Nelson M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1-associated lymphoma. AIDS 2002; 16: 531-536.
45. Le Moal G, Prazuck T, Saberan-Roncato M, et al. Immuno-virological and clinical impacts of treating cancer in patients living with HIV. J Antimicrob Chemother 2014; 40:249-256.
46. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis. 2013; 207: 740-8.
47. Flepisi BT, Bouic P, Sissolak G, Rosenkranz. Drug-drug interactions in HIV positive cancer patients. Biomedicine Pharmacotherapy 2014, 68: 665-667.
48. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV Infection in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. Clin Infect Dis. 2014.
49. www.hiv-druginteractions.org
50. Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, Wanjiku T, Rusnak M, Rudek MA. Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76: 813-9.
51. von Henting N. Clinical use of Cobicistat as pharmacoenhancer of Human Immunodeficiency Virus therapy. HIV/AIDS Research and Palliative Care 2016, 8: 1-16.
52. Ciarimboli G. Membrane transporter as mediator of cisplatin side effects. Anticancer Res 2014, 34: 547-550.
53. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-De La Barrera C, Reyes-Teràn C. Towards a better understanding of Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS 2013; 27: 1667-1669.
54. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulafia DM.A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm(3). J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009;8 : 279-66.Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, Effros RB, Dock J, Dollard SG, Deeks SG, Martin JN, Maurer TA Immunosenescence is associated with pre presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection AIDS 2013;27:1735-42.

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

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

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

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

INDICAZIONI AL TDM NEL PAZIENTE CON COINFEZIONE DA VIRUS EPATITE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Pazienti con cirrosi epatica:		

• Scompensata Child-Turcotte-Pugh (CPT) > 6; • Compensata (CPT < 7), ma con ipertensione potale o con livelli di Albumina < 4 g/dL.	[CIII]	[5]
Impiego di farmaci antiretrovirali con potenziali interazioni clinicamente significative in terapia con farmaci anti HCV.	[CIII]	[5]
Nota: le concentrazioni totali di farmaci con legame proteico (es.: inibitori delle proteasi anti-HIV) potrebbero non riflettere le concentrazioni di farmaco libero; ove possibile tecnicamente sarebbe dunque più opportuno valutare questo parametro per non incorrere in valutazioni alterate da interazioni correlate al *displacement* [6] del livello proteico dei farmaci antiretrovirali.		

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

COMPONENTE	PUNTEGGIO ASSEGNATO		
	1	**2**	**3**
Encefalopatia	Nessuna.	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascite	Nessuna.	Lieve e controllata dai diuretici.	Moderata-Grave e refrattaria alla terapia diuretica.
Albumina	>3.5 g/dL	2.8-3.6 g/dL	< 2.8 g/dL
Bilirubina Totale: Pazienti che non assumono Indinavir o Atazanavir 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
Classi secondo CHILD-TURCOTTE-PUGH sulla base del punteggio totale: Classe A <7; Classe B; 7-9 Classe C > 9.			

Tabella 1c – Gradi dell'encefalopatia.

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

Nei pazienti con CD4+ > 500 cellule/µL, anche se con situazione viro-immunologica stabile e pur essendo l'eradicazione dell'infezione da HCV l'obiettivo terapeutico primario [AI], non è preferibile trattare l'infezione da HCV prima di iniziare la ART (nonostante l'indicazione all'impiego di farmaci antivirali ad azione diretta che presentino potenziali interazioni farmacologiche con la ART). Sono disponibili, oggi, combinazioni di farmaci antiretrovirali di potenziale impiego con tutti i possibili farmaci anti HCV senza interazioni clinicamente rilevanti e i dati di efficacia e tollerabilità le terapie anti HCV si riferiscono per lo più a pazienti in terapia anti HIV efficace [BII].

Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, è consigliabile iniziare una ART indipendentemente dal numero di CD4+ e dagli altri parametri, somministrando tenofovir o TAF come parte di un regime antiretrovirale attivo; in alternativa, in presenza di particolari pattern di resistenza di HBV, tenofovir o TAF con entecavir in aggiunta ad altri due antiretrovirali [5,7] [AII].

Come iniziare la terapia anti-HIV

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

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

PAZIENTI CON	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	Abacavir: valutare l'HLA-B*5701	[AI]	[6]
Indicazione a terapia anti-HCV	Vedi in seguito.		
Coinfezione da HBV	XTC sempre in associazione con TDF (eventualmente a dose ridotta in aggiunta a ART se vi è insufficienza renale o grave ipofosforemia*) o TAF	[BI]	[6,7]
Con indicazione a terapia anti HBV	Sempre compreso il TDF oppure il TAF come parte del backbone per attività su HIV e HBV. Nei pazienti con insufficienza renale o grave	[BI]	[6,7]

	ipofosforemia impiegare TAF od in alternativa se naïve a lamivudina impiegare entecavir + ART.		
Pazienti con cirrosi	In generale, controindicati se CPT classe C con score > 9, ma da valutare caso per caso.	[CIII]	[6]
* 300 mg ogni 48 oe se e GFR 30-49 mL/min/1,73 mq SC; ogni 72-96 oe se e GFR 10-29 mL/min/1,73 mq SC; ogni settimana se e GFR < 10 mL/min/1,73 mq SC o emodialisi.			

Tabella 2b – Avvertenze per il terzo farmaco

PAZIENTI CON	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	• Evitare nevirapina (specie se genere F con CD4+ > 250 cellule/μL e di genere M con CD4+ > 400 cellule/μL), tipranavir per rischio di "*flares*" di epatite in soggetti con epatite cronica. • Impiegare preferenzialmente INI. L'esposizione ad inibitori della proteasi è associata ad alterazioni metaboliche che possono incrementare la progressione della fibrosi o determinare danno epatico addizionale che può persistere anche dopo l'eradicazione di HCV.	[BII]	[6,8-9]
Indicazione a terapia anti-HCV	• Prima dell'inizio con DAA anti-HCV, è indicato uno switch a regime ART che minimizzi/annulli le potenziali interazioni (vedi Tabella 8).	[CIII]	
Pazienti con cirrosi	• Evitare nevirapina e tipranavir in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (*Child-Pugh* B o C). • Enfuvirtide non ha controindicazioni e non richiede correzioni di dosaggio. • Se *Child-Pugh* ≥ 7, impiegare con cautela EFV, LPV/r, RAL, MVC.	[BI] [BI] [BIII]	[6] [6] [6]

Gestione dei fallimenti e strategie alternative

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

PAZIENTI CON…	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FOZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da HBV	L'interruzione della somministrazione farmaci antiretrovirali con attività su HBV deve essere attuata solo quando strettamente necessaria e deve essere seguita da un attento *follow up* in tutti i pazienti portatori di HBsAg o di anticorpi anti-HBc per il rischio di riattivazioni anche fatali, specie nella malattia epatica avanzata.	[AII]	[5-6,10]
Indicazione a terapia anti-HBV	Qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir o TAF per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile: - Se *naïve* a lamivudina impiegare entecavir + ART; - Se e*xperienced* a lamivudina, valutare l'impiego del TAF come parte del regime ART o in alternativa il TDF a dose ridotta* in aggiunta a ART [AIII]. • Evitare l'impiego di entecavir come unico farmaco anti-HBV in soggetti già esposti a XTC per l'elevato rischio di resistenza. • Evitare l'impiego di lamivudina, emtricitabina o telbivudina come unico farmaco anti HBV.	[AII] [AII]	[5-7,10] [5-7,10]
* 300 mg ogni 48 ore se e GFR 30-49 mL/min/1,73 mq SC; ogni 72-96 ore se e GFR 10-29 mL/min/1,73 mq SC; ogni settimana se e GFR < 10 mL/min/1,73 mq SC o emodialisi.			

Epatotossicità

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

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

Complicanze renali

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

Alterazioni del tessuto osseo

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

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

Tabella 4 - Indicazioni al trattamento della coinfezione da HCV.

La coinfezione da HCV va eradicata in tutti i pazienti con infezione da HIV in ragione:

- Dell'elevata mortalità per epatocarcinoma e cirrosi scompensata correlate alla rapida progressione della malattia epatica [15].
- Dell'aumentato rischio di Linfoma di Hodgkin [16].
- Dell'impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Funzione renale [17] ed in genere sulla mortalità non correlata a malattia epatica od ad HIV [18];
  - b) Sul recupero dei CD4+ in corso di ART [19].
- Del possibile impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Progressione della malattia da HIV anche in corso di ART [20];
  - b) Osteoporosi [21];
  - c) Malattia cardiovascolare [22];
  - d) Insorgenza di diabete [23].

L'eradicazione di HCV si associa a un decremento dell'incidenza dello scompenso epatico e della mortalità principalmente in pazienti con malattia epatica avanzata [24], ma anche in pazienti con fibrosi moderata [25,26].

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

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

	GLE/PIB	8 settimane non cirrotici 12 settimane cirrotici		Non Raccomandato
	SOF/VEL/VOX	8 settimane non cirrotici 12 settimane cirrotici		Non Raccomandato
2	SOF + DCV ± RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
	SOF/VEL ± RBV	12 settimane senza RBV		12 settimane con RBV
	GLE/PIB	8 settimane non cirrotici 12 settimane cirrotici		Non Raccomandato
	SOF/VEL/VOX	8 settimane non cirrotici 12 settimane cirrotici		Non raccomandato
3	SOF/VEL ± RBV	12 sett senza RBV; con RBV in cirrotici	12 settimane con RBV(i)	12 settimane con RBV
	SOF/DCV ± RBV(iii)	12 settimane; 24 settimane con RBV in cirrotici	24 settimane con RBV	
	GLE/PIB	8 settimane non cirrotico 12 settimane cirrotoco	16 settimane	Non raccomandato
	SOF/VEL/VOX	8 settimane		Non raccomandato
5 e 6	SOF/LDV± RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV	12 sett con RBV
	SOF+ DAC ± RBV	12 settimane senza RBV	12 settimane con RBV	12 sett con RBV
	SOF/VEL ± RBV	12 settimane senza RBV		12 sett con RBV
	GLE/PIB	8 settimane	12 settimane	Non raccomandato
	SOF/VEL/VOX	8 settimane	12 settimane	Non raccomandato

RBV = ribavirina, SOF=sofosbuvir, SMP = simeprevir, DCV = daclatasvir, GLE= Glecaprevir LDV = ledipasvir, OBV = ombitasvir, PIB = Pibrentasvir; PTV/r = paritaprevir/RTV, DSV = dasabuvir, GRZ = grazoprevir ELB = elbasvir VEL= velpatasvir VOX= Voxilaprevir

(i) Senza RBV in assenza di Resistance Associated Substitutions della regione che codifica per NS5A (ii) Senza RBV con durata di 12 settimane in assenza di Resistance Associated Substitutions della regione che codifica per NS5A
Per approfondimenti, si veda anche la versione on-line delle *EACS Guidelines ver 9.01 October 2017*.

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

- Valutare in ogni paziente la presenza ed eventualmente la comparsa di mutazioni associate a resistenza mediante sequenziamento virale su uno o più campioni ottenuti dopo la fine del trattamento ed eventualmente, ove disponibili, anche su campioni raccolti prima e durante il trattamento [CIII].
- Nei fallimenti a terapie contenenti il sofosbuvir come unico farmaco antivirale ad azione diretta
  - Trattare con GLE/PIB con schedule analoghe a quelle indicate nei soggetti che hanno fallito PEGIFN + RBV
- Nei fallimenti di terapie contenenti inibitori della proteasi (telaprevir, boceprevir, simeprevir) con o senza sofosbuvir oppure comprendenti il sofosbuvir come unico farmaco ad azione antivirale diretta
  - Trattare con sofosbuvir + Inibitore di NS5A (ledipasvir nei genotipi 1 e 4 o daclatasvir per tutti i genotipi) + ribavirina per 24 settimane se cirrotico o 12 settimane se non cirrotico, valutandone l'utilità anche sulla base della presenza di varianti virali associate a ridotta efficacia di inibitori di NS5a [CIII];
- Nei fallimenti di terapie con tre targets molecolari e nei fallimenti di terapie contenenti inibitori di NS5A (ledipasvir e/o daclatasvir e/o ombitasvir) in combinazione con sofosbuvir:
  - Valutare il caso con un laboratorio ed un centro clinico esperto verificando:
    - Le caratteristiche cliniche e virologiche del caso tra cui la presenza di RASs nei tre targets molecolari al fallimento e prima del trattamento [CIII];
    - La storia di esposizione ad inibitori della proteasi anti HCV (paritaprevir/ritonavir e/o simeprevir e/o boceprevir e/o telaprevir) [CIII].
  - Trattare con:
    - SOF/VEL/VOX per 12 settimane (se non disponibile test per RASs)
    - 2 farmaci attivi sulla base della presenza di RASs + ribavirina per 12-24 settimane
  - Durante il trattamento controllare con maggiore frequenza l'andamento della risposta virologica mediante misurazione dell'HCV-RNA quantitativo [CIII].

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

TIPOLOGIA	FARMACO	IMPIEGO CON	IMPIEGO CON	IMPIEGO CON DAC	IMPIEGO CON LDV E VEL	IMPIEGO CON DASABUVIR,	IMPIEGO CON	IMPIEGO CON	IMPIEGO CON

		SOF	SIM			OMBITASVIR PARITRAPEVIR/r	GRZ/ELB	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
NRTI	Zidovudina	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§	Sconsigliato§
	Abacavir, Lamivudina, Emtricitabina TAF	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati@	Possono essere impiegati@
	TDF	Può essere impiegato	Può essere impiegato Incremento esposizione del 18-24%	Può essere impiegato	Incremento dell'esposizione 1.9 - 2.6 volte. Con monitoaggio tossicità Tenofovir se associato a Efavirenz o Rilpivirina considerare alternative se associato a IP con ritonavir	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
IP	Lopinavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Può essere impiegato senza cambiamenti di dose	Non vi sono dati	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato§
	Darunavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato in pazienti selezionati**: riduzione $C_{through}$ Darunavir >40%	Sconsigliato	Sconsigliato	Può essere impiegato
	Darunavir/cobicistat	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Può essere impiegato. Da valutare se ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Può essere impiegato
	Atazanavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Può essere impiegato. Ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die se impiegato con ritonavir	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Atazanavir/cob	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Può essere impiegato. Ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Fosamprenavir/r	Può essere impiegato	Sconsigliato *	Non vi sono dati non raccomandato Considerare in casi selezionati riducendo la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Tipranavir/r	Sconsigliato	Sconsigliato *	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
NNRTI	Efavirenz	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato aumentando la dose di Daclatasvir a 90 mg/die	Può essere impiegato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
	Nevirapina	Può essere	Sconsigliato	Non vi sono	Non vi sono	Non vi sono	Sconsigliat	Sconsigliat	Sconsigliat

		impiegato		dati sconsigliato	dati	dati	o	o	o
	Rilpivirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Non interazioni. Può essere impiegato a dose standard di 60 mg [28]	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Etravirina	Può essere impiegato	Non vi sono dati,interazioni possibili	Non vi sono dati di farmacocinetica non raccomandato ma esperienza con 90 mg in 12 pz in Francia	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato	Sconsigliato	Sconsigliato
CCR5	Maraviroc	Può essere impiegato	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Non vi sono dati interazioni improbabili	Non vi sono dati può aumentare esposizione a Maraviroc		Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
INI	Raltegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Non Interazioni	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Dolutegravir	Può essere impiegato	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Non Interazioni	Non vi sono dati interazioni improbabili°	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Elvitegravir/Cobicistat/ Tenofovir o TAF /Emtricitabina	Può essere impiegato	Sconsigliato	Può essere impiegato. Da valutare se ridurre la dose di Daclatasvir a 30 mg/die	Non vi sono dati	Non vi sono dati	Sconsigliato	Può essere impiegato	Può essere impiegato

Aderenza e continuità di cura

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

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

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

Follow up del paziente con eradicazione di HCV

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

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

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, et al.. Survival and prognostic factos of HIV-infected patients con HCV-related end-stage liver disease. AIDS. 2006;20:49-57.
2. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, et al. Natural Histoy of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohot of Patients Con Human Immunodeficiency Virus Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46:297-303.
3. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, et al. Natural histoy of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis.2009; 15;49:1274-82.
4. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, et al.. Survival of HIV-infected patients con compensated liver cirrhosis. AIDS. 2010 ;24:745-53.
5. Carosi G, Puoti M, Antonucci G, et al.. Antiretroviral therapy in chronic liver disease: focus on HIV/HCV coinfection--statements of the First Italian Consensus Wokshop. AIDS Rev. 2005 ;7:161-7.
6. EACS Guidelines ver 8.01 October 2015
7. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. J Hepatol. 2015 Jul 3. pii: S0168-8278
8. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, et al. Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2015;60:811-20.
9. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Boyko EJ. Associations between lipodystrophy or antiretroviral medications and cirrhosis in patients with HIV infection or HIV/HCV coinfection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27:577-84.
10. Nüesch R, Ananwoanich J, Srasuebkul P, et al. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients con HIV/hepatitis B virus co-infection. AIDS. 2008;22:152-4.
11. Soiano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS. 2008; 22:1-13.
12. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. Cleve Clin J Med. 2007; 74: 353-60.
13. Mooe KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006 ;55 Suppl 6:vi1-12.
14. Collier J. Bone disoders in chronic liver disease. Hepatology. 2007;46:1271-8.
15. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, et al. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients con HIV infection. Hepatology 2013; 58: 249-257.
16. Wang Q, De Luca A, Smith C, et al.; Hepatitis Coinfection and Non Hodgkin Lymphoma project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord.Ann Intern Med. 2016 Oct 18.
17. Peters L, Grint D, Lundgren JD, et al.. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. AIDS. 2012; 26:1917-26.
18. Grint D, Peters L Rakmanova A et al.,Liver-related death among HIV/HCV coinfected individuals, implications fo the era of directly acting antivirals. 21st Conference on Retroviruses and Oppotunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston, MA, USA.
19. Potter M, Odueyungbo A, Yang H, et al. ,Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection befoe and after antiretroviral therapy. AIDS. 2010;24:1857-65.
20. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC et al. Coinfection con hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. Arch Intern Med. 2002 ;162: 2125-32.
21. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX et al. Risk of hip fracture associated con hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. Hepatology. 2012;56:1688-98.
22. Butt,A Chew, KW Currier J etv al. ,Hepatitis C (HCV) Viremia and the Risk of AcuteMyocardial Infarction at Various Lipid Levels. 21st Conference on Retroviruses and Oppotunistic Infections, March 3-6, 2014, Boston, MA, USA.
23. Howard AA, Hoover DR, Anastos K, et al. The effects of opiate use and hepatitis C virus infection on risk of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 54:152-9.
24. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related motality in patients coinfected con HIV and Hepatitis C virus. Clin Infect Dis. 2012;55:728-36.
25. Berenguer J, Zamoa FX, Carrero A,et al. Effects of Sustained Viral Response in Patients Con HIV and Chronic Hepatitis C and Nonadvanced Liver Fibrosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;66:280-7.
26. Macías J, Mancebo M, Márquez M, et al.. Low risk of liver decompensation among human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with mild fibrosis in the short term. Hepatology. 2015;61:1503-11.
27. http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx (last visit october 6th 2016).
28. Barco A, Marinaro L. Merli M, et al. Daclatasvir (DCV) pharmacokinetics in HCV/HIV co-infected patients co-administered with rilpivirine and other antiretroviral drugs. HIV Drug Therapy 2016, Glasgow, UK; Abstract P291.
29. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4151.
30. Rich ZC, Chu C, Mao J, Zhou K, Cai W, Ma Q, Volberding P, Tucker JD. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. BMC Public Health. 2016;16:994.
31. Walker DR, Juday TR, Manthena SR, Jing Y, Sood V.The impact of ribavirin on real-world adherence rates in hepatitis C patients treated with sofosbuvir plus simeprevir. Clinicoecon Outcomes Res. 2015;7:637-42.
32. Butt AA Yan P, Shaikh OS Chung RT, Sherman KE; ERCHIVES study. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. Liver Int. 2016;36(9):1275-83.

TUBERCOLOSI

La tubercolosi (TB) rappresenta la patologia trasmissibile più frequente in pazienti con infezione da HIV [1]. Il trattamento antiretrovirale riduce, ma non annulla, l'aumentato rischio di sviluppare TB.
La riduzione dell'incidenza di TB in soggetti con infezione da HIV si basa sul precoce inizio della ART nei soggetti con infezione da HIV, sulla riduzione del rischio dell'infezione in ambito nosocomiale e sulla diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare latente (ITL).
E' importante segnalare la significativa riduzione di eventi clinici maggiori (rappresentati principalmente da TB e morte) ottenuta in un trial randomizzato e controllato condotto in Africa, mediante l'inizio precoce della ART combinato con il trattamento della ITL, dove le due strategie (ITL e inizio precoce della ART hanno mostrato un effetto indipendente e duraturo sulla riduzione del rischio di morte [2-3]. In modo analogo, un altro studio condotto su persone con HIV con CD4 < 100 cellule/μl in Africa ha mostrato la riduzione della mortalità in soggetti in terapia preventiva con cotrimoxazolo, isoniazide, fluconazolo, azitromicina e albendazolo subito dopo l'inizio della ART, rispetto a soggetti in profilassi con il solo cotrimossazolo [4].

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ciascun presidio sanitario che offra servizi per persone con infezione da HIV deve essere dotato di un piano per la prevenzione della trasmissione nosocomiale di TB che comprendano procedure epidemiologiche e misure ambientali e di protezione individuale.	[AI]	[5]

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

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

Xpert MTB/RIF, qualora disponibile, dovrebbe essere utilizzato come primo test diagnostico in PLHIV con sospetto di TB, sia su campioni respiratori che non respiratori, per la elevata affidabilità nell'offrire una diagnosti rapida di TB e di MDR-TB [7]. Sebbene il test urinario per l'identificazione dell'antigene lipoarabinomannanico micobatterico (LAM) sia raccomandato da OMS per PLHIV in condizioni cliniche critiche [8], non vi è evidenza sufficiente sul valore aggiunto del suo impiego in un contesto come quello italiano.
La **riduzione della mortalità** associata alla co-infezione TB/HIV si basa sulla diagnosi precoce e il trattamento efficace della TB con un regime appropriato per la sensibilità del ceppo di *M.tuberculosis* e sull'inizio tempestivo della ART. I regimi di trattamento per TB e per MDR-TB non differiscono in soggetti con e senza infezione da HIV [9, 10, 11].

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

• Laddove disponibile, il test rapido di biologia molecolare Xpert MTB/RIF dovrebbe essere utilizzato come test diagnostico iniziale in tutte le persone con HIV con sospetta TB polmonare o extrapolmonare.	[AI]	[7]
• In tutti i casi di TB con diagnosi microbiologica deve essere eseguito il test per sensibilità ai farmaci antitubercolari.	[AI]	[6]
• Il trattamento della tubercolosi si basa sul regime antitubercolare standard secondo i medesimi criteri che si applicano ad individui non HIV-infetti: è raccomandata una fase intensiva con 4 farmaci (rifamicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo) per 2 mesi, seguiti da una fase di continuazione con 2 farmaci (rifamicina e isoniazide) per 4 mesi.	[AI]	[6]
• Il trattamento della MDR-TB con farmaci anti TB di seconda linea dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni formulate per i pazienti senza infezione da HIV.	[AI]	[11]

Vi è evidenza consolidata che la ART riduca significativamente l'incidenza e la mortalità nei pazienti con TB attiva [2-4; 12-14]. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare non è priva di difficoltà gestionali quali l'incremento del rischio di sindrome da immunoricostituzione sistemica (IRIS), di reazioni avverse ed effetti collaterali, la potenziale ridotta aderenza considerando il numero di compresse da assumere quotidianamente che la terapia concomitante richiede e l'interazione farmacologica tra antitubercolari, in particolare le rifamicine, e antiretrovirali.

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

	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Quando iniziare	- In pazienti con CD4+ < 50 cellule/µL è fortemente raccomandato l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della terapia anti TB;	[AI]	[15]
	In pazienti con CD4+ > 50 cellule/µL è fortemente raccomandabile l'inizio della terapia antiretrovirale tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della terapia anti TB;	[AI]	[15]
	- In pazienti con tubercolosi del SNC la ART dovrebbe essere iniziata a 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta dei CD4+ iniziale.	[AII]	[16]

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

- Raltegravir con qualunque *back-bone* ad eccezione di TAF [AI]. L'incremento di dosaggio di raltegravir a 800 mg BID può essere considerato, in considerazione del fatto che a parità di efficacia, è stato osservato un lieve aumento di selezione di mutazioni associate a resistenza con dosaggio di 400 BID [17].
- Efavirenz con qualunque *backbone* ad eccezione di TAF – Non è necessario alcun aggiustamento posologico [AI] [18]. *Nonostante EFV non sia raccomandato nell'ambito di un regime di prima linea nel paziente naïve, è il farmaco che ha mostrato i dati più robusti in termini di efficacia e sicurezza in trial clinici randomizzati in pazienti con HIV e tubercolosi. Non vi sono al momento evidenze che permettano, in pazienti in trattamento con rifampicina, di ridurre la dose di EFV da 600 a 400 mg/die.*
- Dolutegravir con qualunque *backbone* ad eccezione di TAF – La dose di dolutegravir deve essere incrementata a 50 mg BID per la durata del trattamento antitubercolare (dati clinici non disponibili) [BIII] [19].

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

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

	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NRTI	- In generale, le interazioni con rifamicine non hanno significato clinico.	[BIII]	[18]
	- L'uso di TAF è sconsigliato in associazione alle rifamicine per l'effetto di induzione di queste ultime sulla glicoproteina con conseguente potenziale riduzione di livelli plasmatici di TAF.	[AII]	[20]
NNRTI	• Efavirenz in associazione ad un backbone di NRTI è una prima scelta in associazione alla terapia antitubercolare standard (*).	[AI]	[18]
	• L'uso di nevirapina (#) in associazione a rifampicina può essere considerato nei pazienti che non tollerano EFV e senza altre valide opzioni terapeutiche.	[CII]	[21]
	• L'uso di rilpivirina in associazione con rifampicina o rifabutina è sconsigliato per la riduzione dei livelli plasmatici di rilpivirina.	[AII]	[22]
	• L'uso di etravirina in associazione a rifampicina deve essere evitato. Etravirina può essere somministrata con rifabutina alla dose di 300 mg QD se il regime non comprende anche darunavir/r, lopinavir/r, saquinavir/r (per la potenziale marcata riduzione dei livelli plasmatici di rifabutina).	[BII]	[23]

INI	• L'utilizzo di raltegravir, alla dose di 400 mg BID, in associazione a rifampicina può essere considerato una alternativa ad EFV. • L'utilizzo di dolutegravir con aggiustamento di dose (50 mg BID) è una prima scelta in associazione a terapia antitubercolare standard. • Raltegravir e Dolutegravir possono essere utilizzati con rifabutina senza aggiustamento di dose***. • L'utilizzo di elvitegravir/cobicistat sia con rifampicina che con rifabutina deve essere evitato.	[AII] [AIII] [AIII] [AIII]	[17] [19] [17] [24]
IP/r (§)	• Nessun IP/r dovrebbe essere utilizzato in associazione a rifampicina • L'utilizzo di IP/r è possibile se associato a rifabutina, a dose ridotta a 150 mg una volta al giorno. Si raccomanda l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con tutti gli IP.	[BI] [BII]	[25] [26]
Anti-CCR5 (**)	• L'associazione di rifampicina e maraviroc è controindicata. • Rifabutina può essere utilizzata in pazienti che assumono maraviroc, e la dose di MVC (150 mg BID o 300 mg BID) è definita sulla base della co-somministrazione di altri farmaci che non inducano, o inducano, rispettivamente, il sistema CYP3A.	[AII] [BIII]	[76] [27]

= L'impiego di nevirapina in associazione a rifabutina è possibile, ma questa combinazione non presenta vantaggi e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica rispetto ad altre opzioni terapeutiche.
§ = L'impiego di IP potenziati con ritonavir, in associazione a rifampicina è controindicato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP. L'associazione di IP e rifabutina trova indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI.
** = Rifampicina diminuisce di oltre l'80% i livelli plasmatici di maraviroc. Nonostante il dosaggio di maraviroc possa essere aumentato a 600 mg BID, non ci sono però evidenze cliniche che supportino l'uso di questa combinazione. Al momento non ci sono invece dati in letteratura riguardo l'utilizzo combinato e l'interazione farmacologica tra maraviroc e rifabutina.
*** Dati clinici a supporto di tali associazioni sono molto scarsi.

L'uso della ART in pazienti in trattamento con farmaci anti TB di seconda linea dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni formulate per i pazienti in trattamento con farmaci anti-TB di prima linea per quanto riguarda i tempi di inizio [AI] e gli schemi da utilizzare [BII] [28]. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative per l'impiego dei farmaci antitubercolari di seconda linea [11] ad eccezione dei due nuovi farmaci anti tubercolari, bedaquilina e delamanid, che dovrebbero essere usati con cautela in soggetti con infezione da HIV, ed in assenza di altre opzioni terapeutiche [CII] [29,30]. Pur essendo i dati ancora limitati, alcune raccomandazioni relative al loro impiego in associazione agli antiretrovirali sono le seguenti: (i) non sono attese interazioni significative di entrambi i farmaci con INI; (ii) modelli farmacocinetici in soggetti sani predicono un incremento delle concentrazioni di efavirenz del 50% quando somministrato con bedaquilina, e la somministrazione di questa combinazione non è raccomandata [31]; non sono invece emerse interazioni con nevirapina in studi su pazienti con MDR-TB [32, 33]; (iii) Bedaquilina raddoppia la AUC di LPV/r in pazienti con MDR-TB e dovrebbe essere usata con cautela [33, 34], (iv) i dati sulle interazioni farmacologiche di delamanid e farmaci antiretrovirali in pazienti con infezione da HIV e MDR-TB sono scarsi, ma non sono attese interazioni clinicamente significative [34].

Diagnosi di infezione da HIV in soggetti con nuova diagnosi di TB - Il test per HIV dovrebbe essere offerto al momento della diagnosi di tubercolosi a tutti i soggetti il cui sierostato non è noto [AI] [35]. E' raccomandata l'istituzione, a livello nazionale, di un sistema di sorveglianza per la prevalenza dell'infezione da HIV in casi di TB al momento della diagnosi [AI]. Per la rilevazione del dato si raccomanda di predisporre la scheda di notifica di caso di tubercolosi in modo che consenta la registrazione dell'offerta del test HIV e dell'esito dell'esame [AI].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2016;19: 20714.
2. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015;373:808-22.
3. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. Lancet Glob Health. 2017; 5: e1080–89
4. Hakim J, Musiime. Szubert AJ, et al, for the REALITY Trial Team*. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. N Engl J Med 2017;377: 233-45.
5. Ministero della Salute. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi in Italia. 2010. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1661_allegato.pdf.
6. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46:1563-76.
7. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16
8. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update. WHO/HTM/TB/2015.25.
9. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016; 63: 853-67.

10. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care - 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO, Geneva, 2016.
12. HIV-CAUSAL Collaboration. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. Clin Infect Dis. 2012;54:1364-72.
13. Girardi E, Palmieri F, Angeletti C, et al. Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;2012:931325.
14. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS. 2000;14: 1219-28.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – 2016 – Recommendations for a public health approach. Second edition. WHO 2016.
16. 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;52: 1374-83.
17. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2014; 14: 459-67.
18. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment Optimization in Patients Co-Infected with HIV and *Mycobacterium tuberculosis* Infections: Focus on Drug-Drug Interactions with Rifamycins. Clin Pharmacokinet. 2014; 53:489-50.
19. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily eith rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. JAIDS 2013; 62: 21-27
20. eMC databse: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31764. Accessed 2 October 2016.
21. Bonnet M, Bhatt M, baudin E, et al. nevirapine versus efavirenz for patients coinfected with HIV and tuberculosis: a randomized no-inferiory trial. Lancet Infect Dis 2013; 13:303-312.
22. Crauwels H, van Heeswijk RP, Stevens M, et al. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. AIDS Rev. 2013;15:87-101.
23. Intelence Summary of product Characteristics, Janssen_Cilag Ltd, March 2012
24. Stribild Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences International Ltd, May 2013
25. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed 2 October 2016.
26. Lan NT, Thu NTN, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. PLoS One. 2014;9:e84866.
27. Jenkins S et al, 5th international workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, Roma, April 2004
28. Arentzs M Pavlinac P, Kimerling ME, et al. Use of antiretroviral therapy in tuberculosis patients on second line anti TB regimens: a systematic review. Plos One 2012:7:e47370.
29. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. WHO 2013. WHO/HTM/TB/2013.6.
30. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO 2014. WHO/HTM/TB2014.23.
31. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfected with HIV and tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57: 2780-7.
32. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1037-40.
33. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58: 6406-12.
34. Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid Coadministered with Antiretroviral Drugs or Antituberculosis Drugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60: 5976-85
35. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

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

a) Soggetti inconsapevoli della loro condizione di infezione (*AIDS presenters*) generalmente, ma non necessariamente, con conta linfociti CD4+ < 200 cellule/µL;
b) Soggetti con nullo o incompleto controllo dell'infezione (per inefficacia della ART, scarsa aderenza, tossicità, persistenza virale, interazioni farmacologiche, fattori biologici dell'ospite) inclusi i pazienti con mancata o insufficiente ripresa immunitaria a fronte di buona risposta virologica (risposta discordante);
c) Soggetti in ART con soppressione virologica e apparente recupero immunologico a rischio potenziale di infezioni opportunistiche non-AIDS definenti [4]. Si tratta prevalentemente di sepsi batteriche comunitarie (streptococchi, stafilococchi, *Escherichia coli*, salmonelle non tifoidee), la cui incidenza, per alcune aree geografiche, è più elevata di quella riscontrata nella popolazione non infetta [5].

Di qui la necessità di attuare strategie ottimali di prevenzione e terapia delle principali IO, tenendo conto soprattutto di quando iniziare o come continuare la ART in corso di IO. In particolare, nei pazienti con malattia da HIV avanzata un'attenta valutazione clinica prima e subito dopo l'inizio della ART è di fondamentale importanza in considerazione

del rischio elevato di mortalità, scarso recupero immunologico e comparsa di nuove IO (6) Fondamentale, soprattutto nei paesi a risorse limitate, l'uso di una profilassi anti-polimicrobica aggressiva che ha dimostrato di ridurre la mortalità associata alle IO del 25% nei pazienti con bassa conta di cellule T CD4+ [7]. Inoltre si ribadisce l'importanza della prevenzione vaccinale e del mantenimento di un elevato livello di sospetto clinico anche in pazienti con buon recupero immunovirologico dopo terapia ART.

La terapia antiretrovirale nelle infezioni opportunistiche acute

Per quanto una ART efficace rappresenti la migliore strategia per il controllo e prevenzione delle I.O e dovrebbe quindi essere iniziata il più precocemente possibile [AI] [8-11], entro le 2 settimane dalla diagnosi della maggior parte delle IO. E' necessario infatti, in alcune IO AIDS-correlate, usare particolari cautele, per il rischio di assistere a un peggioramento della IO stessa. Ciò è dovuto soprattutto al possibile sviluppo della sindrome da immunoricostituzione (IRIS), che può complicare notevolmente la gestione della IO o addirittura "smascherare" un'infezione latente, ponendo problemi di diagnostica differenziale. Oltre a ciò, gli elementi che devono essere presi in considerazione per l'inizio della ART includono il grado di immunosoppressione, la disponibilità di una terapia efficace per le IO, le interazioni farmacologiche (soprattutto per azolici e rifamicine) e le tossicità sovrapposte. *In assenza di controindicazioni, la ART deve essere iniziata il più precocemente possibile* [AI] [11-13].

Gestione delle IO in cui è disponibile una terapia antimicrobica efficace

Nella Tabella 1 viene riportato per le principali IO il momento ottimale per l'inizio della ART, la terapia di prima scelta e la profilassi primaria e secondaria. Il momento di inizio può variare in rapporto alla IO (vedi anche specifica sezione per quanto riguarda le raccomandazioni sulla terapia ART in corso di infezione cronica con AIDS e in corso di TB).

Tabella 1 – Indicazioni cART, terapia e profilassi delle IO

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	INIZIO cART	PROFILASSI PRIMARIA	TERAPIA (PRIMA SCELTA)	PROFILASSI SECONDARIA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Polmonite da *P. jirovecii* (PcP)	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-PCP [AI]	**TMP/SMX** forte 1 cpr/die [AI] **Indicazione:** CD4+ < 200 c/µL [AI] o candidosi oro-faringea [AII] o CD4+ <14% o storia di IO AIDS-correlate [BII] o presenza di immunosoppressione (uso di prednisone >20 mg per > 2 sett, chemioterapia oncologica, farmaci biologici, tipo rituximab) [CIII] N.B. Non necessaria nei pazienti che assumono pirimetamina/sulfadiazina per la toxoplasmosi [AII]	**TMP/SMX** forte 2 cpr 3 volte/die [AI] **Nelle forme gravi** (pO2<70 mmHg)**:** **TMP/SMX** ev (15-20 mg TMP/75 mg SMX/kg/die) ogni 6-8 ore [AI] + **prednisone** 40 mg/2v/die per 5 giorni 40 mg/die per 5 giorni 20 mg/die per 11 giorni (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) [AI] N.B. Si può passare alla terapia os. se miglioramento clinico [AI].	**TMP/SMX** forte 1 cpr/die [AI]	[9, 12-15]
		Durata: Fino al raggiungimento di CD4+ > 200 c/µL per 3 mesi con soppressione virologica in risposta alla cART [AI]	**Durata:** 21 giorni [AI]	**Durata:** Fino al raggiungimento di CD4+ >200 c/mL per 3 mesi di cART [BII] **N.B.** Se l'episodio di PCP con CD4+ > 200 c/µL, profilassi a vita [BIII] Considerare interruzione profilassi con CD4+ tra 100 e 200 c/mL	

				e viremia soppressa [CIII].	
Toxoplasmosi cerebrale	Entro 2-3 settimane dall'inizio della terapia anti-toxoplasmosi [CIII]	**TMP-SMX forte** per os 1 cpr/die [AI]	**Pirimetamina** 200 mg/die 1° giorno, quindi 50 mg/die (< 60 kg) o 75 mg/die (> 60 kg) per os [AI] **+** **Acido folinico** (10-25 mg/die) **+** **Sulfadiazina** 1000 mg/die (< 60 kg) o 1500 mg/die (p> 60 kg) ogni 6 ore per os [AI] **+ desametasone** se effetto massa [BIII] **Terapia alternativa** **Pirimetamina + clindamicina** (4 x 600-900 mg/day po/iv) **Oppure** **TMP/SMX** (2 x 5 mg TMP/kg/day iv/po/2 x 25 mg SMX/kg/day iv/po) è la **terapia preferibile** in caso il paziente non possa assumere terapia orale e/o il regime di prima scelta non sia reperibile. Somministrare **anti-convulsivanti** solo se storia di convulsioni.	**Pirimetamina** per os 25-50 mg/die **+** **Sulfadiazina** per os 500-1000 mg x 4 die **+** **Ac. folinico** [AI]	[8,12,13]
		Indicazione: Come per PcP (sierologia per Toxoplasma negativa o positiva) **Durata:** Come per PcP	**Durata:** minimo 6 settimane [BII]	**Durata:** Fino a CD4+ >200/μL per almeno 6 mesi di terapia cART [BI] in assenza di segni clinici e radiologici di toxo-plasmosi cerebrale	
Malattia da Cytomegalovirus	Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV [AIII] Alto rischio di IRIS per la retinite Alto rischio di *immune recovery uveitiis* (IRU). Il trattamento della IRU prevede la terapia anti-CMV associata a corticosteroidi perioculari o sistemici [BIII]	La profilassi primaria nei pazienti con CD4+ < 100 c/μL e CMV-DNA rilevabile nel plasma inizialmente proposta come pre-emptive therapy non sembrerebbe *cost-effective* nel prevenire le malattie d'organo da CMV [AI], ma è consigliato il dosaggio di CMV-DNA al basale e il monitoraggio nei primi mesi per identificare i soggetti a più alto rischio di malattia da CMV dopo l'inizio della cART [CI]	**Induzione:** **Ganciclovir** 5 mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni [AI] (da preferire nella esofagite e nella polmonite da CMV) o **Valganciclovir** 900 mg per os ogni 12 ore [AI] **Per le lesioni retiniche** con rischio immediato di perdita del visus: Iniezioni intravitreali di ganciclovir (2mg) in 1-4 dosi per 7-10 giorni [AIII] + valganciclovir 900 mg ogni 12 ore [AI] **Per l'encefalite:** Associare foscarnet 90 mg/kg ogni 12 ore o 60 mg/kg ogni 8 ore [CIII] **Mantenimento:** **Valganciclovir** 900 mg/ die per os [AI]	**Valganciclovir** 900 mg/ die per os [AI] Utile solo nella retinite	[10,11,16-18]
			Durata: **Induzione:** 14-21 giorni (retinite) 42 giorni (esofagite) fino a risoluzione del quadro neurologico (encefalite) **Mantenimento:** vedi	**Durata:** da 3 a 6 mesi con CD4 + >100 c/μL [AII] Da valutare in base all'esame del fundus oculi	

			profilassi secondaria	Riprendere se CD4+ < 100 c/µL **N.B.** Alla sospensione del mantenimento eseguire (esame fundus oculi ogni 3 mesi nel primo anno e poi ogni anno [AIII]	
Candidosi esofagea	Nessuan indicazione a ritardare la terapia ART [CIII]	Non raccomandata per il rischio di resistenze agli azolici	**Fluconazolo** 400 mg/die, dose da carico quindi 200 mg	**Fluconazolo** 100 mg/die (c. esofagea)	[12,13]
			Durata:10-14 giorni	**Indicazione:** Solo se episodi ricorrenti e gravi	
Leishmaniosi viscerale	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]		**Amfotericina B liposomiale** (4 mg/kg die al giorno 1–5, 10, 17, 24, 31, 38) [AII]	**AmfotericinaB liposomiale** 4 mg/kg ogni 2–4 settimane [AI]	[13]
				Durata: E' dibattuto se sospendere a T CD4+ > 200-350 c/µL per 3-6 mesi o proseguire per indefinitamente.	
Istoplasmosi	Nessuna indicazione a ritardare la terapia ART [CIII]	**Itraconazolo** 200 mg/die nei paesi ad alta endemia [BI]	**Induzione:** **Amfotericina B liposomiale** (3.0 mg/Kg/die) [AI] **Mantenimento:** Itraconazolo 200 per os ogni 8 ore per 3 giorni e poi 200 mg ogni 12 ore /die [AI]	Terapia soppressiva oltre i 12 mesi : **Itraconazolo** 200 mg/die [AIII] per i pazienti con forme disseminate severe o neurologiche.	[13,19]
		Durata: Fino al raggiungimento di CD4+ >150 c/µL per 6 mesi di cART [BIII]	**Durata :** **Induzione:** minimo 2 settimane, 4-6 (forme meningee) **Mantenimento:** 12 mesi e T CD4+ >150 c/µL con 6 mesi di cART e negativizzazione antigene sierico e emocolture negative	**Durata:** Fino al raggiungimento di CD4+ t >150 c/µL per 6 mesi di cART [BIII]	
Infezione da MAC	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica [CIII] **Alto rischio di IRIS** FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di cART [CIII] In caso di mancata risposta ai FANS: ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) [CIII]	**Non raccomandata se la cART è iniziata immediatamente [AII].** **Azitromicina** cpr 1200 mg 1 volta la settimana se la ART non viene iniziata[AI] **Claritromicina** cpr 500 mg ogni 12 ore [AI] o	**Claritromicina** 500 mg ogni 12 ore [AI] + **etambutolo** 15 mg/kg [AI]+ **rifabutina** 300 mg/die come terzo farmaco (se T CD4+ < 50 c/µL, alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace) N.B. aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche [CI] effettuare la sensibilità ai macrolidi del ceppo di MAC	Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di I scelta	[12,13,20]
		Indicazione: Se T CD4+ <50 c/µL dopo aver escluso una infezione in atto da micobatteri[AI]	**Durata:** 12 mesi	**Durata:** Fino ad un anno e quando si ottiene un recupero stabile dei CD4+ > 100 c/µL per	

		Durata: Fino a T CD4+ >200 c/µL per ≥3 mesi in risposta alla cART [AI]		almeno 6 mesi [BII] **N.B.** La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a < 100 c/µL [AIII]	
Criptococcosi	Dopo 4-5 settimane dall'inizio della terapia di induzione antimicotica [AI] Alto rischio di IRIS	Nei pazienti con CD4 <100/µl la profilassi con azolici, in assenza di positività all'antigene criptococcico nel siero non è raccomandata (BIII)* *Un trial randomizzato in Africa [7] indica che una chemioprofilassi aggressiva nei pazienti con CD4 <50/ml con INH, fluconazolo (100 mg/die), albendazolo, azitromicina può ridurre l'incidenza delle IO (compresa la criptococcosi) e la mortalità IO-correlata.	**Terapia *pre-emptive*** Nei pazienti asintomatici con positività dell'antigene criptococcico nel siero e esclusione di una meningite, una terapia pre-emptive con fluconazolo (800 mg/die) 2 settimane prima dell'inizio della ART è raccomandata al fine di ridurre il rischio di un "unmasking IRIS") [BIII]. **Induzione** **Amfotericina B liposomiale** ev 4-6 mg/kg/die + **flucitosina** 25 mg/kg per os x 4/die [AII] N.B. ripetute rachicentesi o shunt liquorali possono rendersi necessari per l'ipertensione **endocranica** [BIII] **Consolidamento:** **Fluconazolo** 400 mg/die per os	**Fluconazolo** 200 mg/die per os [AI]	[21-24]
			Durata: **Pre-emptive:** continuare dopo inizio ART con fluconazolo 400 mg/die per 8 settimane [BIII] **Induzione:** continuare per almeno 2 settimane dal miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale **Consolidamento:** 8 settimane [AI]	**Durata:** fino a T CD4+ ≥200 c/µL per ≥ 6 mesi [BII]	

IO in cui non è disponibile una terapia antimicrobica efficace

La 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 (KS) cutaneo e mucoso localizzato (vedi 'Tumori'), infezione da herpes simplex multiresistente [AII] [12, 13, 24,25].

Sindrome da immunoricostituzione infiammatoria (IRIS)

Si tratta di una reazione infiammatoria paradossa che si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di IO o comparsa di nuove manifestazioni, entro le prime 4-8 settimane dall'inizio della ART. E' stata descritta in corso di micobatteriosi, polmonite da *Pneumocystis jiroveci,* toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, criptococco e PML [26,27]. Strategie in grado di prevenire la IRIS mediante identificazione di possibili infezioni opportunistiche latenti durante la fase iniziale della cART devono essere messe in atto [BII] [24,25]. Soprattutto nei pazienti con tubercolosi, infezione da *mycobacterium avium-complex* (MAC), retinite da CMV, criptococcosi e PML, all'inizio della terapia ART il paziente deve essere attentamente monitorato per il rischio di insorgenza di IRIS [AII] [26,27]. *In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII]* [27]. L'interruzione della cART va presa in considerazione solo se il quadro clinico della IRIS è grave e soprattutto nei casi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale [CIII]. Nei casi di IRIS lieve-moderata la terapia sintomatica consiste in

farmaci antiinfiammatori non steroidei [AII]. Nei casi severi di IRIS associata alla tubercolosi (p.e. linfoadenopatie con ostruzione bronchiale, febbre resistente ai comuni antipiretici, ecc.), è indicato l'uso di prednisone 1,5 mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0,75 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane [AI] [28]. Alcuni esperti consigliano la somministrazione di prednisone: 1 mg/kg/die per 1-2 settimane scalando in almeno 6 settimane (scalaggio più lento nelle localizzazioni linfonodali). Nella PML-IRIS sono suggerite alte dosi di metilprednisolone (1 g/die per 3-5 gg) seguite da un "tapering" orale fino a 6 settimane.

Scelta dei farmaci antiretrovirali

Non esistono evidenze che spingano a scegliere la ART sulla base del tipo di infezione I.O. in atto, anche se nella PML potrebbe essere utile ricorrere agli inibitori dell'integrasi per un più rapido controllo viro-immunologico [13]. La combinazione della ART e delle terapie per le I.O. deve essere selezionata al fine di evitare tossicità sovrapposte a livello epatico, renale e midollare [AII] [9, 11].

Gestione delle IO in corso di cART

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	CONSIDERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<12 settimane di ART	- Somministrare terapia anti-IO - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS	[12,13]
>12 settimane di ART con soppressione virologica e recupero immunologico	- Somministrare terapia anti-IO - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS - Valutare se modificare o intensificare la cART in caso di recupero subottimale dei linfociti CD4+ [CIII]	[12,13]
>12 settimane di ART con fallimento virologico	- Effettuare test di resistenza [AI] - Somministrare terapia anti-IO - Modificare ART [AI]	[12,13]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Low A, Gavriilidis G, Larke N, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016;62:1595-603.
2. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J,et al. CD4 cell count and viral load-specific rates of AIDS, non-AIDS and deaths according to current antiretroviral use. AIDS. 2013;27:907-18.
3. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons-San Francisco, 1981-2012. J Infect Dis 2015; 212:1366-75.
4. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥200 cells/µl in the post-combination antiretroviral therapy era. Clin Inf Dis 2013;57:1038-47.
5. Huson MA, Stolp SM, van der Poll T, Grobush MO. Community-acquired bloodstream infections in HIV-infected patients: a systematic review. Clin Inf Dis 2014; 58:79-92.
6. Bisson GP, Ramchandani R, Miyahara S et al. Risk factors for early mortality on antiretroviral therapy in advanced HIV-infected adults. AIDS 2017;31: 2217-25.
7. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, et al. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. N Engl J Med. 2017;377:233-245.
8. Hernandez AV1, Thota P, Pellegrino D et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? HIV Med. 2016 Jun 28
9. 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.
10. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. Antivir Ther 2007; 12: 841–851.
11. Grant PM, Zolopa AR. When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! Curr HIV/AIDS Rep. 2012;9(3):251-8.
12. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf/ Accessed 18 October 2017.
13. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines Version 9.0 - October 2017.
14. 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
15. Wang LI, Liang H, Ye LI et al. Adjunctive corticosteroids for the treatment of Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2016;11:683-687.
16. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite lowCD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. HIV Clin Trials. May-Jun 2009;10(3):143-152.
17. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. Oct 2011;152(4):628-637 e621.
18. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naıve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. PLoS ONE May 2013, 8(5).
19. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2007;45(7):807-825.
20. Yangco BG, Buchacz K, Baker R, Palella FJ, Armon C, Brooks JT; HIV Outpatient Study Investigators. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/µL who are virologically suppressed on cART? AIDS Patient Care STDS. 2014;28:280-3.
21. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis. 2013;56:1165-73.

22. Njei B, Kongnyuy EJ, Kumar S, Okwen MP, Sankar MJ, Mbuagbaw L. Optimal timing for antiretroviral therapy initiation in patients with HIV infection and concurrent cryptococcal meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD009012.
23. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2014; 370: 2487-98
24. 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.
25. 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.
26. Chang CC, Sheikh V, Sereti I, French MA. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. Curr HIV/AIDS Rep 2014;11:223-32.
27. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13:751-67.
28. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo controlled trial for prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS 2010; 24: 2381 – 90.

SEZIONE 4
Popolazioni cui porre attenzione

DONNA

Nel mondo il 51% delle persone con infezione da HIV appartiene al genere femminile. In Italia, nel 2016 sono state registrate 796 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari al 23,1% di tutte le nuove segnalazioni, in donne con età mediana di 36 anni e di cui 61,3% di nazionalità non italiana, dato in aumento rispetto agli anni precedenti. Inoltre su 778 nuovi casi di AIDS, 183 sono stati registrati in donne, il 50% delle quali con età ≥ 40 [1]. Nella maggior parte dei casi il virus è stato contratto attraverso rapporti eterosessuali, spesso con il proprio partner stabile. Non esistono differenze di genere nella risposta alla terapia antiretrovirale, anche se in una recente analisi le donne con età >65 anni hanno evidenziato una peggior risposta virologica rispetto al genere maschile [2]. Inoltre vi sono differenze di genere e di etnia che penalizzano il sesso femminile per quanto riguarda le condizioni culturali, socio-economiche, l'accesso alle cure, gli effetti collaterali con conseguente riduzione dell'aderenza e maggiori tassi di interruzione della terapia [3]. E' dimostrato come una terapia completa a formulazione compatta (1 compressa) sia garanzia di aderenza e di risposta virologica nella popolazione femminile, considerata classicamente "difficile" [4,5]. Nel percorso assistenziale della donna con infezione da HIV è pertanto necessario considerare alcuni principali elementi quali: 1) Le peculiarità della ART (Tab. 1); La tossicità e la comorbosità (Tab. 2); La prevenzione primaria (Tab. 3).

Tabella 1 - La terapia antiretrovirale nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale, la risposta virologica ed immunologica. Attenzione particolare va posta alle donne con età >65 anni che hanno dimostrato una risposta virologica inferiore rispetto al genere maschile.	[AI] [BII]	[6-7] [2]
Nelle donne naïve alla terapia antiretrovirale considerare la preferenza di regimi STR con il fine di garantire l'aderenza e la risposta virologica .	[AI]	[4-5]
Nelle donne naïve alla ART, con desiderio di genitorialità o sessualmente attive e che non utilizzano mezzi contraccettivi non utilizzare regimi che contengono Efavirenz per il rischio teratogeno nel 1° trimestre di gravidanza come pure l'uso di cobicistat e TAF per i dati ancora limitati. Tra gli inibitori dell'integrasi, raltegravir è attualmente il farmaco raccomandato in gravidanza.	[AIII] [AII]	[8-9] [10]
Considerare di mantenere efavirenz nel regime antiretrovirale se la gravidanza viene identificata dopo l' 8° settimana di gestazione.	[BII]	[11]
Anche se il loro utilizzo non è più raccomandato, nella donna deve essere tenuto presente il rischio di epatotossicità da NVP e di acidosi lattica da AZT	[AIII]	[12-13]
Considerare regimi con inibitori delle integrasi nella donne che assumono contraccettivi orali per l'assenza di interazioni farmacologiche	[AII]	[14-15]
Considerare di implementare i programmi di accesso al test, specie nelle donne straniere, e di *mantenimento in cura* per favorire l'aderenza specialmente in donne giovani adulte (<24 anni)	[BIII]	[16-17]

Tabella 2 – La tossicità e la comorbosità nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Iniziare una cART che tenga conto dei potenziali effetti collaterali e tossicità, delle comorbidità e della *convenience* del regime in modo da ridurre il rischio di sospensione o mancata aderenza.	[AII]	[18-20]
La funzionalità renale risulta essere più compromessa nella donna. Eseguire il calcolo della Cl creatinina ed esame urine in tutte le donne al momento della diagnosi, prima dell'inizio della terapia e ai controlli annuali; qualora si utilizzino farmaci potenzialmente nefrotossici il controllo deve essere eseguito semestralmente.	[AII] [BII]	[21]
Rispetto alla popolazione generale femminile, analizzando fattori quali menopausa e peso, le donne HIV+ risultano essere a maggior rischio di bassi livelli di densità minerale ossea (BMD) e vitamina D. Controllare la BMD con Densitometria assiale a Raggi X (DEXA), dosaggio vitamina D e PTH in tutte le donne sia naïve che in terapia antiretrovirale, in menopausa e premenopausa con più di un fattore di	[AI] [AI]	[22-23]

rischio comuni per osteoporosi. Utilizzare i marcatori di turnover osseo (p.e. N-telopeptide ed osteocalcina) ed eventuali algoritmi per predire il rischio di frattura, integrare il dato sensitometrico e monitorare l'andamento dell'osteopenia/osteoporosi.	[BI] [AII]	[23]
In considerazione dell'elevato rischio di osteopenia/osteoporosi e/o problemi renali la terapia antiretrovirale dovrebbe contenere TAF o altri regimi alternativi non contenenti TDF	[AII]	[24-25]
Il trattamento dell'epatite cronica HCV correlata con i nuovi farmaci antivirali diretti (DAAs) deve essere effettuato il prima possibile, indipendentemente dal grado della malattia epatica, in modo da evitare il periodo della menopausa che è stato dimostrato accompagnarsi ad una più rapida progressione della fibrosi epatica.	[AI] [CIII]	[26] [27]

Tabella 3 – La prevenzione primaria nella donna con HIV

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
E' raccomandata la valutazione dello stato menopausale in tutte le donne al primo accesso e successivamente al fine di ottimizzare i percorsi di diagnosi e cura. Le donne con infezione da HIV rispetto alle sieronegative sono a maggior rischio di menopausa precoce e la menopausa stessa può influenzare negativamente il decorso dell'infezione da HIV.	[AI] [BII]	[28]
Le donne con HIV mostrano un rischio elevato di sviluppare depressione. Lo screening per la depressione dovrebbe essere inserito tra gli esami di routine soprattutto per la paziente con segni e sintomi di pre o menopausa; programmare interventi di presa in cura della paziente affetta da depressione. Regimi alternativi a efavirenz devono essere considerati nella donna con depressione.	[AII] [AII] [AII]	[29] [30]
Nella donna HIV il rischio di patologie neoplastiche è simile a quella della popolazione generale: la prevenzione e la diagnosi delle patologie tumorali devono riguardare tutte le neoplasie non solo quelle HIV correlate. Eseguire lo screening per il carcinoma della cervice uterina, se possibile con ricerca e genotipizzazione di HPV, in tutte le donne HIV. Nelle donne fino al compimento del 45° anno di età, è raccomandata la vaccinazione per HPV prediligendo dove possibile la vaccinazione nono-valente. Per tutte le ulteriori indicazioni fare riferimento alla sezione "Tumori".	[AI] [AI] [AI]	[31] [32-33]
In considerazione dell'aumentato rischio di ascessi tubo-ovarici, infiammazione pelvica con possibile occlusione tubarica bilaterale e relativa infertilità, si raccomanda uno screening per *Clamydia* e *Mycoplasma*.	[AII]	[34]
E' raccomandata la valutazione del rischio sessuale, la diagnosi e la cura delle infezioni genitali per ridurre il rischio di acquisizione delle altre patologie sessualmente trasmesse.	[AI]	[35]
Per le coppie siero discordanti con desiderio di genitorialità è raccomandato un adeguato *counselling* che valuti caso per caso, interventi personalizzati includenti lo screening e il trattamento delle malattie a trasmissione sessuale, l'uso della cART al fine di sopprimere la viremia HIV nel partner infetto, l'uso della profilassi pre-esposizione nel partner HIV-negativo nel caso in cui non si riesca ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale.	[BII]	[36-37]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 27 novembre 2017. Not Ist Sup Sanita'; 30: 9-Supplemento 1-2017.
2. Focà E, Magri P, Guaraldi G et al. Elderly HIV-positive women in the GEPPO cohort: a gender-based analysis of viro-immunological, clinical and therapeutical features. EACS 2017; Abs :PS5/1.
3. Saracino A, Lorenzini P, Lo Caputo S, et al. Increased risk of virologic failure to the first antiretroviral regimen in HIV-infected migrants compared to native: data from the ICONA cohort. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 288.e 1-8.
4. Squires K, Kityo C, Hodder S, et at. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. Lancet HIV. 2016;e410-20.
5. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al; ARIA study team. Lancet HIV. 2017; 4:e536-e546.
6. 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.
7. Greig JM, Anderson J Optimizing antiretroviral therapy for women living with HIV.Curr Opin Infect Dis. 2014;27: 46-52.
8. Ford N, Mofenson L, Shubber Z et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS. 2014; 28 Suppl 2:S123-31.
9. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, et al. First reported use of elvitegravir and cobicistat during pregnancy. AIDS 2017; 30 :807-808.
10. Blonk MI, Colbers APH, Hidalgo-Tenorio C,et al; for the Pharmacokinetics of Newly Developed Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pregnant Women (PANNA) Network. Raltegravir in HIV-1–Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. Clin Infect Dis. 2015:61:809-816.
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 January 2012. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2012. Available at http://www.APRegistry.com
12. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al, for the ATHENA cohort study. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients. Clin Infect Dis. 2008;46: 933-940.
13. Lactic Acidosis International Study Group (LAISG). Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV- 1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. AIDS. 2007; 21:2455-2464.
14. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, et al. 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 DeficSyndr. 2010; 55:473-82.
15. Scarsi K, Lamorde M, Darin K et al. Efavirenz but not nevirapine based antiretroviral therapy decreases exposure to the levonorgestrel released from a subdermal contraceptive implant. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19484.
16. Fakoya I, Álvarez-Del Arco D, Copas AJ, et al. Factors Associated With Access to HIV Testing and Primary Care Among Migrants Living in Europe: Cross-Sectional Survey. JMIR Public Health Surveill 2017;3(4):e84.
17. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. Ann Intern Med. 2012;156:817-33.
18. Clay PG, Nag S, Graham CM and Narayanan s. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Table Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. Medicine. 2015; 94 : e1677.

19. 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;8:277-87.
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.
21. 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 DeficSyndr. 2010;55:217-20.
22. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. PLoSOne. 2013; 2;8:e80242.
23. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis. 2015; 60: 1242-51.
24. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat , and emtricitabine, for initial treatment of HIV-infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015; 385: 2606-15.
25. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al; GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016; 16:43-52.
26. Sasadeusz J.HIV and HCV Therapies in 2016: Optimal Regimens. AIDS Rev. 2016;18(4):212-21.
27. 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:e149.
28. Andany N, Kennedy VL, Aden M, Loutfy M. Perspectives on menopause and women with HIV. Inter J of Women's Health 2016; 8: 1–22.
29. 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.
30. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. Ann Intern Med. 2005;143:714-21.
31. Lambert M. ACS releases update guidelines on cancer screening. Am Fam Physician. 2012; 86: 571, 576-7.
32. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine inHIV-1-infected women. Clin Infect Dis. 2014 1; 59: 127-35.
33. Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, et al. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: estimates from a simplified transmission model. HUM Vaccin immunother. 2016; 12:1363-72.
34. Workowski KA, Berman S. Center for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2010; 5:1-110.
35. Cohen MS. Preventing sexual transmission of HIV. Clin Infect Dis. 2007; 45:S287–S292.
36. Del Romero J, Baza MB, Río I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4398.
37. Safren SA, Mayer KH, Ou SS, et al. Adherence to Early Antiretroviarl Therapy: Results from HPTN 052, a Phase III, Multinational Randomized Trial of ART to prevent HIV-1 Sexual Transmission in Serodiscordant Couples J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69: 234-40.

GRAVIDANZA

L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV deve essere prestata da un gruppo multidisciplinare che, oltre all'infettivologo, l'ostetrico e il pediatra, dovrebbe avvalersi della collaborazione di altre figure specialistiche quali lo psicologo, l'assistente sociale, i mediatori culturali ed eventualmente esperti facenti parte di associazioni di persone con HIV [AIII] [1-8]. Il programma di assistenza in gravidanza prevede tre fasi principali: la valutazione pre-concezionale, quella in corso di gravidanza e la valutazione *post partum*.

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

E' necessaria una valutazione del partner HIV positivo al fine di ottenere il raggiungimento della soppressione virale tramite inizio o modifiche della terapia antiretrovirale. In caso di HIV-RNA rilevabile/>50cp/ml (in seguito le due espressioni verranno utilizzate indifferentemente) è raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione di HIV. E' sempre raccomandato lo screening, il trattamento e la prevenzione della trasmissione di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST). In caso di gravidanza si raccomanda la ripetizione del test HIV una volta a trimestre (e comunque prima della 36 settimana) [AIII].

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

E' necessario discutere gli aspetti legati a:

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

E' necessario effettuare ricerca di anticorpi anti HIV nei figli precedenti mai testati per HIV [AIII] [1-8].

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

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

• Eseguire l'inquadramento clinico, immunologico e virologico per HIV (incluse infezioni opportunistiche e relativa profilassi/terapia; CD4+; HIV-RNA e genotipizzazione per mutazioni associate a resistenza); HLA B57 01 se non disponibile. • Informare della necessità di iniziare terapia ART illustrandone rischi e benefici, qualora la paziente non fosse in terapia; informare sul rischio di cambi di terapia in gravidanza. • Eseguire TORCH (Toxo + Rosolia + Citomegalovirus + Herpes 1-2). • Proporre vaccinazione contro rosolia e varicella in assenza di protezione anticorpale e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma e Citomegalovirus • Proporre vaccinazioni raccomandate per soggetti HIV+ (vedi capitolo specifico) se non controindicate in epoca peri-concezionale/gravidanza.	[AII]	[1-8]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA).
• Discutere aspetti legati alla riproduzione e alla modalità di concepimento. • Valutare l'eventuale necessità di procreazione medica assistita (PMA). • Identificare e correggere eventuali trattamenti controindicati e i fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza. • Informare e proporre interventi su uso di alcol, fumo, sostanze d'abuso. • Prescrivere integratori alimentari (acido folico). • Valutare e trattare altre patologie ginecologiche. • Eseguire PAP test e colposcopia ed eventuale ricerca e genotipizzazione HPV.	[AII] [AI]	[1-9]

Screening al riscontro di gravidanza in donne con infezione da HIV

Effettuare le valutazioni riportate in Tabella 1a e 1b, se non eseguite precedentemente.

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

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

In caso di HCV-RNA rilevabile, non ci sono informazioni ampie e definitive sull'uso in gravidanza dei DAA anti-HCV. La ribavirina è controindicata (10).

Nel I trimestre o quando possibile, discutere di Diagnosi Prenatale (test di screening non invasivi o test diagnostici invasivi).

E' raccomandato eseguire controllo ecografico precoce per datazione gravidanza e programmare controlli ecografici come previsti in gravidanze a rischio.

Se indicata amniocentesi, è raccomandabile la sua esecuzione in condizioni di soppressione virale [AII] [11].

Monitoraggio dell'infezione da HIV in gravidanza

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

L'obiettivo della ART è raggiungere viremia di HIV non rilevabile/<50 copie/mL (in seguito le due espressioni verranno utilizzate indifferentemente) il più rapidamente possibile nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza oppure mantenere viremia non determinabile se terapia anti HIV in atto precedentemente (viremia di HIV non determinabile è cruciale e per la salute della madre e per impedire la trasmissione di HIV) [AII].

Tabella 2 - Monitoraggio di HIV RNA in gravidanza.

CONDIZIONE	MONITORAGGIO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Se è già in terapia e con HIV-RNA < 50 copie/mL	• Ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto.	[AII]	[1-8] [9,11]
Se è già in terapia con HIV-RNA > 50 copie/mL, o in cambio terapia	• Mensilmente fino a HIV-RNA non rilevabile. • Due-quattro settimane dopo il cambio. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane.	[AII]	[1-8] [12]
Se con inizio della terapia in gravidanza	• Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto..	[AII]	[1-8] [12]

Un'attenzione particolare va posta all'esecuzione di HIV-RNA dalla 34-36 settimana di gravidanza fino al parto con la verifica dell'aderenza e di potenziali interazioni farmacologiche; considerare individualmente lo svolgimento di TDM e la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento al fine di raggiungere la non rilevabilità [AII].
In caso di fallimento virologico il trattamento andrà modificato tempestivamente, utilizzando il test di resistenza come criterio guida, per garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto [AII] (vedi di seguito).
Si consiglia infine uno stretto monitoraggio virologico, inclusa la valutazione della resistenza, nelle donne che hanno assunto in passato terapia antiretrovirale solo in occasione di una precedente gravidanza [BIII].
La determinazione dei CD4+, già eseguita al momento della diagnosi di infezione da HIV (pre gravidanza o in gravidanza), andrà effettuata ogni trimestre [BIII].
In considerazione del rischio di eventi avversi legati alla gravidanza, agli effetti indipendenti della cART, della eventuale immunoricostituzione e di coinfezioni (in particolare con virus epatitici), particolare attenzione andrà posta nel monitoraggio della funzionalità epatica e renale [AIII]; inoltre è consigliabile esecuzione di test di screening per diabete gestazionale alla 24-28 settimana o in precedenza se la donna è in terapia con IP/r [BIII].

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica.	[AII]	[1-9]
• Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica.	[AII]	
• Considerare (nonostante le evidenze non siano univoche) il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine.	[AII]	
• Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permittenti (vedi oltre sezione parto).	[AII]	
• Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo.	[AII]	

Terapia antiretrovirale

L'indicazione al trattamento delle donne in gravidanza non deve discostarsi da quella al di fuori della gravidanza [AIII].
Analogamente agli uomini, le donne con infezione da HIV devono iniziare una ART al riscontro dell'infezione, indipendentemente dal numero di CD4+ e carica virale, previa opportuno counseling e test di screening (profilo di resistenza del virus, HLA B57 01) [AI] [1-2, 13].
In caso di riscontro di HIV durante la gravidanza si deve accelerare il più possibile l'iter diagnostico e di counseling nonché l'inizio della ART [12]
Gli obiettivi del trattamento sono:

- ✓ Ottenere una soppressione virale stabile (HIV-RNA non rilevabile).
- ✓ Mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza.
- ✓ Realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza.
- ✓ Ottenere HIV-RNA non rilevabile al 3° trimestre, e in particolare a 34-36 settimane e al momento del parto [1-8, 12].

Il Test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in quelle in trattamento con HIV-RNA rilevabile. Laddove i tempi siano limitati va avviata empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali modifiche basati sui risultati del test.
Il TDM non è raccomandato di routine; per situazioni particolari in cui può essere indicato si rimanda al capitolo specifico delle linee guida.
Solo in caso di tossicità grave si può prendere in considerazione la interruzione della ART, immediata e simultanea di tutti i farmaci. Ove possibile, sospendere per primi i farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI) e continuare gli altri per un periodo sufficiente a garantire copertura antiretrovirale [AII].
La terapia antiretrovirale delle donne HIV positive in gravidanza è la stessa che non in gravidanza; più in particolare gli schemi terapeutici consigliati devono basarsi su studi clinici effettuati in gravidanza con particolare attenzione ai dati sulla teratogenicità periodicamente aggiornati, a studi di farmacocinetica (inclusa interazione con altri farmaci o integratori minerali di uso frequente) e a studi clinici sugli eventi avversi per la coppia madre/bambino.
Se la situazione viroimmunologica è buona/stabile la donna può proseguire lo schema già in atto al concepimento.

Tabella 4 - Possibili scenari in gravidanza.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza: • Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione. • La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa. • In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci.	[AI] [AII] [AIII]	[1-8] [13] [14]
Donne già in trattamento al concepimento: • Rivalutazione tempestiva del trattamento. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio complessivo di malformazioni (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) deve essere continuato. • In ogni caso, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche. • Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile. • Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di CD4+) proseguire il regime in corso monitorandone l'eventuale tossicità. • Per le donne in mono- o duplice terapia con inibitori della proteasi o con altri regimi è raccomandato riportare ad un regime a 3 farmaci.	[AII] [AIII] [BIII] [AII] [AIII]	[1-8] [15]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) o due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INI). • Lo schema terapeutico alternativo include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI). • NRTI: tenofovir/emtricitabina (maggiore potenza, entrambi attivi su HBV); possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e se HLA-B-57 01 assente; • IP: atazanavir/r o darunavir/r; per quest'ultimo considerare la somministrazione due volte al di in particolari situazioni. • INI: raltegravir. In particolare va utilizzato laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale (da solo o in associazione a IP/r) o in caso di possibile intolleranza/tossicità a regimi comprendenti IP/r. L'uso di dolutegravir è in aumento nella pratica clinica pur in carenza di studi specifici; da considerare in particolare in caso di infezione acuta da HIV in gravidanza. • NNRTI: efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale, rilpivirina, solo se HIV-RNA<100.000 cp/ml o CD4>200/mmc. • Farmaci di uso corrente o raccomandati nell'adulto quali TAF, rilpivirina/FTC/TAF, elvitegravir+cobicistat, IP/cobicistat, cobicistat non sono raccomandati come terapia d'inizio in gravidanza in quanto al momento le informazioni relative a sicurezza e farmacocinetica in gravidanza sono insufficienti. • Non raccomandati: nelfinavir, indinavir, saquinavir, fosamprenavir, tipranavir, etravirina, maraviroc, enfuvirtide	[AII] [AII] [AII] [AII] [AII] [BII] [AII] [BIII]	[1-8] [14,18-20]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Proseguire la terapia con efavirenz se presentazione dopo le prime sei settimane di sviluppo embrionale • Intensificare in caso di duplice o monoterapia con IP; è raccomandato riportare a un regime a 3 farmaci i regimi di monoterapia con IP/r. • Considerare il proseguimento della terapia con etravirina, maraviroc, elvitegravir/cobicistat, IP/cobicistat, cobicistat (di cui a tutt'oggi disponibili dati insufficienti sull'uso in gravidanza) in caso di terapia efficace virologicamente già in atto con tali farmaci e di riscontro di gravidanza dopo la 12a settimana di gestazione; informare la donna sulla necessità di effettuare uno stretto monitoraggio della carica virale nel secondo/terzo trimestre in caso di terapia con elvitegravir+cobicistat.	[AII] [AIII] [BIII]	[1-8, 19] [1-3]

Il parto

Tabella 6 - Modalità di parto.

GESTIONE INFETTIVOLOGICA E OSTETRICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: parto vaginale Richiesti HIV RNA non rilevabile/<50 copie/ml e CD4+ >200 cell/mm3 da almeno 4 settimane Evitare manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). La rottura artificiale delle membrane (e la durata di rottura) non aumenta il rischio di trasmissione Non controindicazione al parto vaginale se coinfezione con HCV o HBV o pregresso taglio cesareo. Aspetti terapeutici: - HIV-RNA stabilmente non rilevabile: non è raccomandata zidovudina ev intrapartum. - HIV-RNA rilevabile: raccomandata zidovudina ev intrapartum proseguendo i restanti farmaci *antepartum* secondo gli orari previsti. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo.	[AI] [AIII] [AIII] [AII] [AI] [BI]	[1-9] [21-24]
Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL: Modalità del parto: - Taglio cesareo Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare terapia altamente efficace (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate "residui terapeutici" a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale. - Donne che si presentano in travaglio che risultino positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: effettuare terapia antiretrovirale. In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev. Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.	[AII] [AIII] [AII] [AII]	[1-9] [[14,21]] [24-25]

Tabella 7- Rottura prematura membrane (PROM).

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
PROM ≥ 37sett.	- HIV-RNA < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - HIV-RNA > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.	[AIII]	[1-9]
PROM 34-37 sett.	- HIV-RNA < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. HIV-RNA >50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.		[22-26]
PROM <34 sett.	- Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo.		
Consigliata profilassi antibiotica in caso di rottura prematura delle membrane <37settimane			

Valutazione postpartum

Tabella 8- Valutazione postpartum.

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Trattamento	Va sempre raccomandata la prosecuzione del trattamento nel *post-partum*.	[AI]	[13]
Allattamento	Evitare l'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.	[AI]	[1-8] [26]
Contraccezione	Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.	[AII]	[1-8]
Vaccinazioni	Vaccinazione anti-rosolia, anti varicella, anti epatite B/epatite A nelle donne suscettibili.	[AIII]	[1]

La profilassi post-natale nel neonato

La profilassi con antiretrovirali nel neonato, insieme alla proscrizione dell'allattamento al seno, ha costituito un elemento essenziale nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV dalla pubblicazione dell'ACTG 076 negli anni '90; vari aspetti sono attualmente in discussione per la sempre maggiore efficacia della ART eseguita nella donna in gravidanza. La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi (HIV-DNA PCR o HIV-RNA PCR). I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti alla nascita (se possibile), tra i 14 e i 21 giorni di vita, ad un'età compresa fra uno e due mesi (dopo 2 o 4 settimane dalla sospensione della terapia), e fra i quattro e i sei mesi. L'esclusione dell'infezione da HIV si basa su almeno due test virologici negativi di cui uno ad un mese o più di vita e l'altro a quattro mesi o più o su due test sierologici per anti HIV eseguiti dopo i sei mesi di vita o tra i 12-18 mesi [AII].

Tabella 9– Profilassi neonatale.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Lo schema base (ACTG 076) prevede sei settimane di zidovudina per os (Iniziare quanto prima possibile, preferibilmente entro 48-72 ore dalla nascita).	[AI]	[1-8, 27]
Si consiglia riduzione a 4 settimane per neonati da madre che ha svolto terapia di combinazione con stabile soppressione virologica in gravidanza.	[BII]	[28-30]
Alcuni esperti suggeriscono in tale condizione virologica di non effettuare alcuna profilassi sia che la donna abbia espletato il parto tramite TC o per via vaginale..	[CIII]	
Situazioni particolari che possono richiedere individualizzazione del regime (definire con infettivologo pediatra con esperienza nel trattamento di neonati con HIV): • Neonati da madre con ART in gravidanza ma con carica virale prepartum elevata: raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione. Tali schemi di combinazione includono zidovudina, lamivudina e nevirapina (o lopinavir/ritonavir se il bambino ha già più di due settimane di vita). La durata di tale terapia dovrebbe essere di 4 settimane. • Neonati da madre senza alcuna terapia prima del parto: raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione. .Tali schemi di combinazione includono zidovudina, lamivudina e nevirapina (o lopinavir/ritonavir se il bambino ha già più di due settimane di vita). La durata di tale terapia dovrebbe proseguire fino ad esclusione definitiva dell'infezione da HIV in caso di neonato da madre senza ART o con HIV diagnosticato al parto o post partum. • Neonati da madre portatrice di ceppi farmacoresistenti (considerare il genotipo materno di resistenza nella selezione del regime).	[AII]	

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

Follow up a lungo termine è consigliabile in bambini HIV negativi esposti in utero e in età neonatale a farmaci anti HIV [BIII].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines (Last updated November 14, 2017; last reviewed November 14, 2017
2. EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines. version 9.0 October 2017.
3. British HIV Association (BHIVA): Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012, Available at: http://www.bhiva.org/PregnantWomen2012 (2014 interim review).
4. BHIVA/BASHH/FSRH guidelines for the sexual and reproductive health of people living with HIV. Consultation open. Available at http://www.bhiva.org/SRH-guidelines-consultation.aspx
5. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Ming JM, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. BMJ 2017;358:j3961.
6. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2016, 316:191-210.
7. Rimawi BH, Haddad L, Badell ML, Chakraborty R. Management of HIV infection during pregnancy in the United States: uptodated evidence-based recommendations and future potential practices. Infect Dis in Obstet and Gynecol, 2016
8. Mandelbrot L, Berrèbi A, Matheron S, et al. HIV and Pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014.
9. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20. Date published: November 2010. Date Revised: September 2011. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf.
10. Monitoring patients who are starting Hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. HCV in pregnancy. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. AASLD and IDSA, sept 2017 version, http://www.hcvguidelines.org
11. Simões M, Marques C, Gonçalves A, et al. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. Infect Dis Obstet Gynecol. 2013; 2013: 914272.
12. 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.
13. The INSIGHT START Study Group Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J MEd 2015; 373:795-807
14. Nobrega I, Travassos AG, Haguihara T, et al. Use of raltegravir in late-presenting, HIV-infected pregnant women. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013; 29: 1451-1454.
15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 Jan 1989 - 31 January 2017. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; june 2017. Available at: http://www.apregistry.com/forms/exec-summary.pdf.
16. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection.Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
17. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. Drugs 2013; 73: 229-47.
18. Rahangdale L, Cates J, Potter J, et al, and HOPES (HIV OB Pregnancy Education Study) Group. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. Am J Obstet Gynecol. 2016;214:385.e1-7.
19. 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: 2301–04
20. Ford N, Calmy A, Adndrieux-Meyer I et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2013;27: 1135-43.
21. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, et al. Missed Opportunities Among HIV-Positive Women to Control Viral Replication During Pregnancy and to Have a Vaginal Delivery. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64:58-65.
22. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, et al, Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study BJOG. 2016; 123:975-81.
23. Townsend C, Harding K, Peters H, et al. Ruptured membranes and risk of vertical transmission in women with HIV. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014; 99 Suppl 1:A4-306576.10
24. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? Clin Infect Dis 2013; 57: 903-14.
25. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. Am J Obstet Gynecol. 2013. 9378:00629-7
26. Committee on Pediatric Aids. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. Pediatrics. 2013; 131: 391-6.
27. WHO. Consolidated Guidelines on the Use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach. 2nd edition. – June 2016.

28. Neubert J., Pfeffer M., Borkhardt A. et al., Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral Zidovudine, BMC Pregnancy and Childbirth 2013; 13, article 22,
29. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. Pediatric Infectious Disease Journal 2011; 30, 408–412,
30. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. The New England Journal of Medicine 2012, 366, 25, 2368–2379.

PAZIENTE FRAGILE, ANZIANO E GERIATRICO

L'invecchiamento della popolazione con HIV deriva sia dall'aumento di sopravvivenza delle persone con HIV, sia dall'incremento delle nuove infezioni nelle persone anziane [1]: quelle di età maggiore di 65 anni sono ora il 4%, ma si stima che saranno il 48% nel 2030 [2]. In Italia le persone con HIV di età maggiore di 50 anni sono attualmente il 21.1% delle nuove diagnosi [3]. Inoltre, secondo lo Studio CARPHA, mentre nel 2012 la percentuale delle persone con HIV di età > 50 anni in carico presso Centri Clinici Italiani era pari al 33.3%, nel 2014 tale percentuale saliva al 41.2% [4].

Non si tratta di un semplice dato demografico, ma di un radicale cambiamento clinico e di una nuova sfida socio-assistenziale, come evidenziato in altre parti di queste Linee Guida (vedi *Modelli di Gestione Assistenziale*). Questi elementi di specificità identificano la cosiddetta *Geriatria-HIV* [5], nel cui ambito lo screening per fragilità e per le sindromi geriatriche rappresenta una fase fondamentale della valutazione clinica. A tal proposito va introdotta la distinzione tra età cronologica e ed età biologica, identificando quest'ultima come il tempo che separa il soggetto dal decesso. La fragilità, definita come stato di vulnerabilità del paziente e conseguente aumentato rischio di eventi clinici negativi quali ospedalizzazioni, disabilità, delirium, cadute, istituzionalizzazione e morte [6], identifica un'età biologica più avanzata rispetto all'età anagrafica del paziente. In campo geriatrico, lo screening per fragilità è indicato nella popolazione generale a partire dai 65 anni, ma nessuna raccomandazione viene fornita in merito al paziente con HIV, nonostante una elevata prevalenza di fragilità anche al di sotto dei 65 anni in questa popolazione [7]. Per tale motivo, la raccomandazione che viene fornita in queste Linee Guida è di effettuare uno screening per fragilità in tutta la popolazione HIV oltre i 50 anni, identificando dapprima i soggetti a rischio e approfondendo poi in questi la valutazione clinica mediante l'applicazione di un *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*. I principi di terapia antiretrovirale nel paziente anziano sono i medesimi della popolazione generale e si prefiggono gli stessi obiettivi viro-immunologici, tuttavia vanno considerati *elementi di specificità relativi all'ospite* e *al trattamento stesso*.

Tabella 1 - Elementi di specificità del paziente anziano.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Relativi all'ospite		
Minore recupero dei CD4+. Migliore risposta virologica (migliore aderenza al trattamento).	[AII]	[8,9]
Maggiore rischio progressione rispetto < 50 anni. Maggiore rischio mortalità non AIDS.	[AII]	[10,11,12]
Maggiore rischio interruzione ART per tossicità	[AII]	[13]
Relativi al trattamento		
Multimorbidità e politerapia devono guidano la scelta della terapia ART alla pari dell'efficacia virologica.	[AII]	[13,14]
Nella fase di mantenimento terapeutico (ossia stabile soppressione virologica), la scelta di regimi *NRTI-sparing* o *booster-free* - anche in semplificazione in mono o duplice - deve essere considerata in condizioni di multimorbidità e/o politerapia.	[BII]	[13]
TAF deve essere preferito a TDF.	[AI]	[14,15]

Come detto in precedenza, la politerapia è una condizione predominante nella popolazione anziana. Definendo un *regime polifarmacologico* come l'utilizzo contemporaneo di 5 o più farmaci, oltre la terapia antiretrovirale, ciò riguarda il 50% di questa popolazione e costituisce *un fattore di rischio indipendente di ospedalizzazione, istituzionalizzazione, riduzione della performance funzionale, malnutrizione e reazioni avverse* [16]. Se, per definizione, le interazioni farmacologiche nei pazienti con politerapia sono inevitabili, tuttavia possono essere potenzialmente prevedibili e gestibili attraverso alcune specifiche azioni/raccomandazioni/attenzioni. In particolare, esistono strumenti informatici in grado di stimare i rischi legati alle interazioni farmacologiche, non solo con i farmaci antiretrovirali (https://www.hiv-druginteractions.org/checker), ma anche tra i farmaci utilizzati per il trattamento delle comorbosità (https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/) e per l'utilizzo potenzialmente inappropriato dei farmaci nella popolazione anziana (https://geriatricscareonline.org).

I principi che devono guidare la prescrizione farmacologica nel paziente anziano prendono in considerazione le *comorbosità età-correlate e le conseguenti politerapie*, nonché *i cambiamenti fisiologici età-correlate e le conseguenti*

alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci. Entrambi potenziali cause di interazioni farmacologiche e dosaggi inappropriati delle specialità medicinali. Questo duplice contesto potenzialmente aumenta il rischio di reazioni avverse, non aderenza, alterazioni cognitive, alterato equilibrio e cadute, morbilità e ospedalizzazione.

Ne consegue che, laddove applicabile, è consigliabile iniziare la prescrizione farmacologica con dosaggio ridotto ed incrementare gradualmente, coinvolgere attivamente il farmacista (parte integrante del team multidisciplinare) nella presa in carico del paziente ed eseguire rivalutazioni periodiche terapeutiche sui seguenti criteri: appropriatezza, dosaggio, controllo delle interazioni farmacologiche, controllo delle tossicità/effetti collaterali, durata dei trattamenti, completezza del trattamento complessivo e capacità di gestione da parte del paziente, considerando la possibilità di riduzione terapeutica (*deprescribing*).

In questa popolazione dunque la condizione di infezione da HIV deve necessariamente innestarsi in una *valutazione dello stato di salute complessivo*, ossia basato su un *percorso multidimensionale*. Tale approccio, già citato in precedenza come *valutazione geriatrica globale (CGA)*, non si limita solo a una valutazione diagnostica, ma include la costruzione di un piano individualizzato di presa in carico. Le componenti principali di tale percorso comprendono *la valutazione della capacità funzionale, del rischio di caduta, dei disturbi cognitivi e/o demenza, dell'umore, della politerapia, del supporto sociale, delle preoccupazioni finanziarie* e, infine*, degli obiettivi di cura* [19,20]. A seguire, alcune specificità sul paziente HIV anziano.

Tabella 3 – Specificità delle sindromi cliniche più comuni nel paziente anziano con HIV.

DESCRIZIONE / AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Multimorbidità, fragilità, sindrome geriatriche e disabilità sono prevalenti nella popolazione HIV anziana	[AII]	[28,29]
La multimorbidità determina il livello di complessità clinica del paziente HIV anziano	[AII]	[29]
L'indice di fragilità riconosce determinanti HIV specifici (conta CD4, eventuale rivelabilità della viremia HIV)	[AII]	[30,31]
Valutazione della fragilità → stratificazione della vulnerabilità → individuazione di target per interventi specifici come dieta e attività fisica	[BII]	[31]
S*arcopenia* come correlato della fragilità → test per deficit funzionale (dinamometro, velocità del cammino, SPPB)	[CII]	[30]
Se l'età è > 50 anni, valutare se sindromi geriatriche (cadute, delirium, deficit visivi e uditivi)	[AII]	[30]
Progressione della disabilità → scale specifiche applicate nel tempo	[CII]	[31]

Tabella 4 - Valutazioni e comportamenti aggiuntivi nei confronti del paziente HIV-anziano.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare → supporto socio-familiare, barriere socio-culturali (migrazione!), condizioni di abuso, stigma sociale	[AI]	[27]
Perseguire → qualità della vita, prevenzione di disabilità	[AII]	[26]
Se necessario → percorsi clinico-assistenziali dedicati con integrazione dei geriatri	[AII]	[14]
Screening periodico per disturbi neurocognitivi e depressione	[BII]	[25]
Se danno cognitivo, considerare possibile "escape virale" a livello SNC e neurolue → esame liquorale	[AII]	[22]
Prevenzione delle infezioni a trasmissione sessuale	[AI]	[21]
Integrare competenze e, laddove possibile, risorse tra i centri di cura dell'HIV/AIDS e quelli di geriatria	[AII]	[4]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. Lancet Infect Dis 2015; 15:810-818.
2. Vance DE, Cody SL. Predictions of geriatric HIV in 2030. Comment. Lancet Infect Dis. Elsevier Ltd; 2015;1–2.
3. Not Ist Super Sanità 2017;29(9, Suppl. 1):3-51.
4. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligoi B, Pezzotti P & the CARPHA Study Group. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. AIDS CARE, 2017 https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1400639.
5. Guaraldi G and Rockwood K, Geriatric HIV medicine is born, Clin Infect Dis 2017 2017 Aug 1;65(3):507-509. doi: 10.1093/cid/cix316.
6. Clegg A, Young J, Iliffe S et al Frailty in elderly people. Lancet, 2013. 381:752–762.
7. Wright ST, Petoumenos K, Boyd M et al. Ageing and long term CD4 cell count trends in HIV-positive patients with 5 years or more combination antiretroviral therapy experience. HIV Med 2013;14:208-216.
8. 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.
9. Ingle SM May M, Gill MJ et al for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. Clin Inf Dis 2014.
10. Edwards J.K., Cole R.S., Westreich D.I. Age at entry into care, timing of antiretroviral therapy initiation and 10-years mortality among HIV-seropositive adults in the United States. Clin Inf Dis 2015, 60(12): 1-7.
11. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and in North-America 2002-2009 AIDS 2013, 27:803-813.
12. Greene M., Steinmann M., McNicholl IR et al Polipharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. J Am Ger Soc 2014; 62:447-453.
13. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. Drugs Aging. 2013;30:613–28.
14. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2016;1–16.
15. Ortolani E, Meloni E, Onder O. Linee Guida evidence-based di appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano complesso. Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6: 30-37.

16. Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). J Am Geriatr Soc. 2002; 50:1962–8.
17. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals. Curr HIV/AIDS Rep. 2016;13:235-40.
18. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department--the DEED II study. J Am Geriatr Soc. 2004; 52:1417-23.
19. Justice JN, Cesari M, Seals DR, Shively CA, Carter CS. Comparative Approaches to Understanding the Relation Between Aging and Physical Function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;:1–11.
20. Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. 2012 ;26:1765–74.
21. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2016-2018 http://www.sitip.org/formazione/linee-guida/107-linee-guida-raccomandate/159-piano-nazionale-prevenzione-vaccinale-pnpv-2016-2018.
22. Pinheiro CAT, Souza LDM, Motta JVS, et al. Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2016;49(10):e5344.
23. Johs N A, Wu K, Tassiopoulos K, et al. Disability Among Middle-Aged and Older Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection CID 2017;65(1):83–91
24. Rivet Amico K, Zuniga Jose´ M.,,Wilson Ira B., Gross R, Young B. Provider Guidance for Linking Patients to Antiretroviral Therapy Adherence Interventions Recommendations from an IAPAC Advisory Committee on Adherence 2013.
25. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. CLIN INFECT DIS. Oxford University Press; 2011 ;53(11):1120–6.
26. Wit FW, Kootstra NA, Geerlings SE, Prins M, Reiss P, for the AGEhIV Cohort Study Group, et al. Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEhIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 2014;59(12):1787–97.
27. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. J Infect Dis. Oxford University Press; 2014;210(8):1170–9.
28. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. AIDS. 2015;29(13):1633–41.
29. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. Current Opinion in HIV and AIDS. 2014 Jul;9(4):386–97.
30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Oxford University Press; 2010. 412–423.
31. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 ;69(2):161–7.

BAMBINO E ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Le Linee Guida WHO, PENTA e DHHS consigliano di iniziare la ART a tutti i bambini e adolescenti infetti a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di CD4+ [tabella 1].

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

ETÀ	CRITERIO	NIH [1]	PENTA [2]	WH0 [3]
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale.			
12-59 Mesi	**Clinico**	CDC classe C indipendentemente da viremia e % di CD4+ (urgente)	Tutti i bambini devono essere trattati , con priorità ai bambini di età < 3 anni, adolescenti e sintomatici, con basso numero di CD4+.	Tutti Indipendentemente dal valore di CD4+ Priorità (AI) stadio clinico 3-4 e/o CD4+ < 750 cellule/µL o < 25%
	Immunologico	• CD4+ < 500 cellule/µL in CDC C (urgente, AI), • CD4+ 500-999 cellule/µL in CDC B o C (raccomandato, AII). • CD4+ > 1000 cellule/µL (considerato, evidenza BI).		
> 5 anni	**Clinico**	CDC classe C indipendentemente da viremia e % di CD4+ (urgente)		Tutti Indipendentemente dal valore di CD4+ Priorità (AI) stadio clinico 3-4 e/o CD4+ < 350 cellule/µL
	Immunologico	• CD4+ < 200 cellule/µL (urgente, AI). • CD4+ >200 < 499 cellule/µL (raccomandato con evidenza AI se CD4+ < 350 cellule/µL o evidenza AII se CD4+ 350-499 cellule/µL). • CD4+ > 500 cellule/µL (considerato, BI),		

Come iniziare la terapia antiretrovirale

La ART include un regime terapeutico preferibilmente composto da un backbone e da un terzo farmaco appartenente ad inibitori dell'integrasi (INSTI), ad inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) o inibitori delle proteasi (PI) [tabella 2]. La scelta del regime deve tenere in considerazione l'età del paziente [tabella 3-4] il test di resistenza, la formulazione del farmaco. I risultati dei trials clinici dimostrano paragonabile efficacia terapeutica nell'iniziare un regime con IP o NNRTI [4-5]; non ci sono trials comparativi di efficacia per quanto riguarda gli INSTI, anche se i dati in possesso sono molto promettenti e confortanti (per raltegravir sono disponibili dati dalla prima infanzia) [6-9].

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

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA						
		< 1 anno	**1-3 anni**	**3-6 anni**	**6-12 anni**	**>12 anni**
1°Linea	**backbone**	ZDV+3TC/FTC ABC[1]+3TC/FTC	ABC[1]+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC[1]+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC[1]+3TC/FTC ZDV+3TC/FTC	ABC[1]+3TC/FTC TAF+3TC/FTC
	3° farmaco	LPV/r NVP	LPV/r NVP RAL	DRV/r bid RAL ATV/r	ATV/r DRV/r bid	ATV/r DRV/r qod DTG EVG/c
2°Linea	**Backbone**	ZDV+3TC	ZDV+3TC ABC+3TC	ZDV+3TC ABC+3TC TDF+3TC /FTC	TDF+3TC/FTC AZT+ 3TC ABC+3TC	ZDV+3TC ABC+ 3TC TAF+3TC/FTC
	3° farmaco	NVP RAL	NVP RAL	LPV/r EFV	DRV/r bid EFV LPV/r DTG • EVG/c •	LPV/r RAL DRV/c•
• *dati limitati per l'età pediatrica*						

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

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

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Lamivudina (3TC)	**NRTI**	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID > 30 giorni: 4 mg/kg BID	2 mg/Kg BID
Zidovudina (AZT)	**NRTI**	**Prematuri** - Endovena: ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 3 mg/Kg BID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 3 mg/Kg BID **Neonato a termine** Endovena: 3 mg/Kg BID Orale: 2 mg/Kg QID o 4 mg/kg BID	**Orale:** - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QD - 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 QD - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	**NNRTI**	Profilassi Neonato: 8 mg/kg/dose qod (PN < 2 kg) 12 mg/Kg/dose qod (PN > 2kg) Terapia 34-37 SG: 4 mg/kg/dose BID; > 37 SG 6 mg/kg/dose BID Età 1-6 settimane 6 mg/kg/dose BID	< 14 gg: dose non definita ≥ 14 giorni 150-200 mg/m2 QD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m2 BID (dose massima/die=400 mg)

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

Agente	Dosaggio raccomandato	Formulazione
Abacavir (ABC) Approvazione EMA/FDA : ≥3 mesi	Eseguire test HLA-B*5701 prima di utilizzare il farmaco; non somministrare ABC se HLA-B*5701 positivo (grave reazione di ipersensibilità). ≥3 mesi: 8mg/kg BD o 16mg/kg QD ≥12 anni: 300mg BD o 600mg QD (dose massima: 600mg die).	Compresse: 300mg Soluzione orale: 20mg/ml
Emtricitabina (FTC) Approvazione EMA/FDA ≥4 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	**Soluzione orale:** (≥4mesi): 6mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) **Capsule:** (≥33 kg): 200mg QD	Capsule: 200mg Soluzione orale 10mg/ml .
Lamivudine (3TC) Approvazione ≥3 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	**Soluzione orale** : ≥0 mesi 3 mg/kg BID ≥3 mesi : 4 mg/kg BID or 8mg/kg QD ≥12 anni: 150mg BID or 300mg QD (dose massima 300mg die)	Compresse: 150mg, 300mg Soluzione orale: 10mg/ml

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Approvazione EMA/FDA ≥2 anni (FDA) ≥6 anni (EMA)	Le dosi sono calcolate su tenofovir disoproxil fumarate (TDF) **Granulato (1 cucchiaio = 40mg):** (≥2 anni) 8mg/kg QD **Compresse (150, 200, 250, 300mg):** (≥2 anni) (17-22kg): 150 mg QD; (22-28kg): 200 mg QD; (28-35kg): 250mg QD; (≥35kg): 300 mg QD	Compresse: TDF 150/200/250mg (tenofovir disoproxil (TD) 123/163/204mg); 300mg (245mg) Granulato: TDF 40mg/1g (33mg/g TD) (1g = 1 cucchiaio)
Tenofovir Alafenamide (TAF) Approvazione EMA/FDA > 12 anni e > 35 kg in combinazione	Solo in combinazione	F/TAF 200/25 mg E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg F/TAF/RPV 200/25/25 mg
Zidovudine (AZT) *Approvazione* EMA/FDA: Dalla nascita	**Sciroppo**: dalla nascita: (4-<9kg): 12mg/kg BID; (9-<30kg): 9mg/kg BID; (≥30kg): 300mg BID **Capsule**: (8-13kg): 100mg BID; (14-21kg): 100mg + 200mg die; (22-30kg): 200mg BID; (≥30kg): 300mg BID Adolescente: 250 mg BID	Capsule: 100mg-250 mg Sciroppo: 10mg/ml Soluzione per infusione: 10mg/ml (fiala da 20ml)
ABC + 3TC Approvazione EMA/FDA; ≥12 anni (EMA) ≥18 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco; non somministrare se HLA-B*5701 positivo ≥25kg: 1 compressa BID	Compresse: 600/300 mg ABC/3TC
AZT + 3TC Approvazione EMA/FDA ≥ 14kg (EMA) ≥ 30kg (FDA)	14-21kg: ½ compressa BID; 21-30kg: ½ compressa al mattino + 1 compressa alla sera; ≥30kg: 1 compressa BID	Compresse: 300mg/150mg AZT/3TC
ABC + 3TC + AZT Approvazione EMA/FDA : ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco, non somministrare abacavir se HLA-B*5701 positivo. ≥12 anni, ≥40kg: 1 compressa BID	Compresse: 300/150/300mg ABC/3TC/AZT
FTC + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	≥12anni , ≥35kg: 1 compressa QD	Compresse: 200/300mg FTC/TDF
FTC+ TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni > 35 kg	≥12 anni, > 35 kg: 1 compressa QD 200/25 mg: con DTG, EFV, MCV, NVP, RVP, RAL 200/10 mg con DRV/r , DRV/c, ATV/r, ATV/C, LPV/r	Compresse 200/25mg e 200/10 mg, FTC/TAF
Efavirenz (EFV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 3 anni (EMA) ≥ 3 mesi (FDA)	**Soluzione orale :** ≥3-5 anni : (13-15kg): 360mg QD (12 ml) **,** (15-20kg): 390mg QD (13 ml) , (20-25kg): 450mg QD (15 ml) , (25-32.5kg): 510mg QD (17 ml) ; ≥ 5 anni: (13-15kg): 270mg QD (9 ml) **,** (15-20kg): 300mg QD (10 ml) , (20-25kg): 360mg QD (12 ml) , (25-32.5kg): 450mg QD (15 ml) , (32.5-40kg): 510 mg QD (17 ml) , (≥40kg): 720 mg QD (24 ml) **Capsule:** ≥3 anni: (13-15kg): 200mg QD, (15-20kg) **:** 250mg QD, (20-25kg) **:**300mg QD, (25-32.5kg)**:** 350mg QD,(32.5-40kg)**:** 400mg QD, (≥40kg): 600 mg QD ≥40kg**:** 600mg QD (soluzione orale: 720mg)	Capsule rigide: 50mg; 100 mg, 200mg Compresse rivestite con film: 600mg Soluzione orale : 30mg/ml
Etravirine (ETR) Approvazione EMA/FDA: ≥ 6 anni	≥6 anni: (16-20kg)**:** 100mg BID, (20-25kg)**:**125mg BID, (25-30kg)**:**150mg BID, (≥30kg)**:** 200mg BID	Compresse: 25mg, 100mg, 200 mg
Nevirapina (NVP) Approvazione EMA/FDA: ≥ dalla nascita (EMA) ≥ 15 giorni (FDA)	**Compresse :** 150-200mg/m^2 QD per 14 giorni (max 200mg/die), poi150-200mg/m^2 BID (max 400mg/die) ; **Compresse RP** ≥6 anni: (0.58-0.83m^2) 200mg QD, (0.84-1.16m^2): 300mg QD, (≥1.17m^2): 400mg QD	Compresse: 200mg; 50mg, 100mg, 400 mg RP Sciroppo: 10mg/ml
Rilpivirina (RPV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni	≥12 anni: 1 compressa QD	Compresse: 25mg

EFV + FTC + TDF Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	≥12 anni , >40kg: 1 compressa QD	Compresse : 600/200/300mg EFV/FTC/TDF
FTC + RPV + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni	≥18 anni: 1 compressa QD	Compresse: 200/25/300mg FTC/RPV/TDF
FTC+RPV+TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni	≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Compresse 200/25/25 mg or FTC/RPV/TAF
Atazanavir (ATV) Approvazione EMA/FDA >3 mesi (polvere) ≥ 6 anni (capsule)	3 mesi-6 anni: 5-15 kg (ATV/r 200/80 mg); 15-25 kg (ATV/r 250/80 mg) ≥ 6 anni: (15-20kg):150mg OD + RTV 100mg QD, (20-40kg): 200mg QD + RTV 100mg QD, (≥ 40kg): 300mg QD + RTV 100mg QD	Capsule: 150mg; 200mg; 300mg Polvere 50 mg/1,5 g
Darunavir (DRV) Approvazione EMA/FDA approvazione ≥ 3 anni	**Soluzione orale** ≥3 anni: (10-11kg): 200mg BID+RTV 32mg BID, (11-12kg): 220mg BID+RTV 32mg BID, (12-13kg): 240mg BID+RTV 40mg BID, (13-14kg): 260mg BID+RTV 40mg BID, (14-15kg): 280mg BID+RTV 48mg BID, (15-30 kg): 380mg DRV BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 460mg BID+60mg RTV BID, (≥40kg): 600 mg BID+100mg RTV BID. **Capsule**: ≥3 anni : (15-30kg): 375mg BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 450mg BID+RTV 60mg BID. (≥40kg): 600mg BID+100mg RTV BID o 800mg QD + RTV 100mg QD se "ART experienced"; senza mutazioni per DRV.	Compresse: 75mg, 150mg , 300mg, 400mg , 600mg, 800mg Soluzione orale: 100mg/ml
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 2 settimane (FDA)	**Soluzione orale: (senza EFV/NVP)** ≥14 giorni (42 settimane-6mesi) 16/4mg/kg or 300/75 mg/m^2 BID, (≥6 mesi-18 anni): 230/57.5mg/m^2 BID o (<15kg) 12/3mg/kg, (≥15-40kg): 10/2.5mg/kg BID (max. 400/100mg BID). **(con EFV/NVP):** (≥6 mesi-18 anni): 300/75mg/m^2 BID o (<15kg) 13/3.25mg/kg, (15-45kg): 11/2.75mg/kg BID (max. 533/133mg BID). **Compresse: (senza EFV/NVP)** (15-25kg o 0.5-0.9m^2): 200/50mg BID, (25-35kg o 0.9-1.4m^2): 300/75mg BID, (>35kg o ≥1.4m^2): 400/100mg BID; **(con EFV/NVP):** (15-20kg o 0.5-0.8m^2): 200/50mg BID, (20-30kg o 0.8-1.2m^2): 300/75mg BID, (30-45kg or 1.2-1.4m^2): 400/100mg BID, (≥45 kg or ≥1.4m^2): 500/125mg BID.	Compresse 200/50mg LPV/RTV ; 100/25mg LPV/RTV Soluzione orale: 80/20mg/ml LPV/RTV 5ml=400/100mg
Ritonavir (RTV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 1 mese	**Da utilizzare come booster di IP, non da utilizzare come singolo IP a dose piena**	Compresse: 100mg Soluzione orale: 80mg/ml
Enfuvirtide (T-20) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	6 -16 anni:: 2mg/kg BID sotto cute (dose max. 90mg BID), (11.0-15.5kg): 27 mg BID, (15.6-20.0kg): 36mg BID, (20.1-24.5kg): 45mg BID, (24.6-29.0kg): 54mg BID, (29.1-33.5kg): 63mg BID, (33.6-38.0): 72mg BID, (38.1-42.5kg): 81mg BID, (≥42.6kg): 90mg BID ≥16 anni: 90mg BID sotto cute	Fiale: 108mg/1.1ml (90mg/1ml)
Maraviroc (MVC) Approvazione > 2 anni (FDA/EMA):	> 2 anni e > 10 kg 150mg BID (con potente inibitore CYP3A4), 600mg BID (con potente induttore CYP3A4), 300mg BID (con gli altri farmaci)	Compresse: 150mg, 300mg Soluzione orale: 20 mg/ml
Dolutegravir (DTG) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	Registrato > 6 anni; commercializzato ≥12 anni and ≥40kg: (senza resistenza per integrasi) 50mg QD, (con resistenze per integrasi): 50mg BID, con potente induttore CYP3A/UGT1A : EFV, FOS/r, rifampicina) 50mg BID	Compresse: 50mg, 25 mg
Raltegravir (RAL) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 4 settimane (FDA)	**Soluzione orale:** (≥ 4 settimane e ≥3-25kg): 6mg/kg/dose BID (max 100mg BD) o (3kg): 1ml (20mg) BID, (4-5kg):1.5ml (30mg) BID, (6-7kg):2ml (40mg) BID, (8-10kg):3ml (60mg) BID, (11-13kg): 4ml (80mg) BID, (14-19kg): 5ml (100mg) BID. **Compresse masticabili:** (11-14kg): 75mg BID, (14-19kg) 100mg BID, (20-27kg): 150mg BID, (28-39kg): 200mg BID, (≥40kg): 300mg BID. **Compresse:** (≥6 anni e >25kg o ≥12 anni) 400mg BID	Compresse: 400mg Compresse masticabili : 25mg e 100mg Soluzione orale: 20mg/ml) NB. Sospensione e le compresse masticabili non sono bio equivalenti alle compresse rivestite .
EVG /COBi + FTC + TDF Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni	>18 anni: 1 compressa QD	Compresse 150/150/200/300mg EVG/COB/FTC/TDF

DTG+ABC+3TC Approvazione EMA/FDA >12 anni	> 12 anni e > 40 kg 1 cp QD	Compresse 50/600/300 mg DTG/ABC/3TC
EVG/COBI+FTC+TAF Approvazione EMA/FDA >6 anni	≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Compresse 150/150/200/10 mg EVG/COB/FTC/TAF

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at http://aidsinfo.nih.gov/con-tentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf.Nov 15, 2017.
2. Foster C, Bamford A, Turkova A, et al (PENTA Steering Committee). Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2016 update:antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. HIV Med 2017; 18:133-134. 3.
3. WHO Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization; 2015. (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html, accessed 30 September 2015).
4. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Infect Dis. 2011 11(4):273-83.
5. Ruel TD, Kakuru A, Ikilezi G et al. Virologic and immunologic outcomes og HIV-infected Ugandan children randomized to lopinavir7ritonavir or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 535-541.
6. Nachman S, Alvero C, Acosta EP et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of Raltegravir for oral suspension in Human Immunodeficiency Virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. J Pediatr Infect Soc 2015; 4: e76-e83.
7. Nachman S, Zheng N, Acosta EP et al. Pharmacockinetics, safety, and 48-week efficacy of oral Raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. CID 2014; 58: 413-22.
8. Viani RM, Alvero C, Fenton T et al. Safety, pharmacokinetics and efficay of Dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 1207-1213.
9. Safety, efficacy and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing eviltegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents. A single-arm, open label trial. Lancet 2016; 3: e561-e568.

IMMIGRATO

La stima degli immigrati residenti in Italia è di poco più di 5 milioni di immigrati regolari (circa l'8,3% della popolazione totale residente in Italia) ed una quota variabile, a seconda delle diverse stime, di immigrati irregolari con differenti aree di provenienza [1], culture e tradizioni, tassi di siero-prevalenza, sottotipi di HIV. La percentuale delle nuove diagnosi di HIV negli stranieri è in aumento, essendo passata dall'11% nel 1992 al 35.8% nel 2016, ma il loro numero assoluto è sostanzialmente stazionario dal 2010. Quella eterosessuale rappresenta la principale via di trasmissione dell'infezione, in particolare nei migranti provenienti dalle aree dell'Africa Sub-Sahariana [2]. Dati europei mostrano come sia crescente la proporzione di migranti che acquisisce l'infezione successivamente all'arrivo in Europa, secondo i dati dello studio aMASE infatti l'infezione post-migrazione è riscontrata nel 46% dei migranti africani; nel 75% di quelli sud-americani e nel 66% degli europei [3]. Indipendentemente dal proprio status amministrativo, l'immigrato ha diritto all'accesso alle prestazioni di diagnosi e cura per l'infezione da HIV, in accordo la Legge 40 del 6 marzo 1998 poi confluita nel D.Lgs. n. 286 del 25 luglio 1998 (Gazzetta Ufficiale n. 59 del 12 marzo 1998 - Supplemento Ordinario n. 40) e come ribadito nella conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 20 dicembre 2012 (GU n.32 del 7-2-2013 - Supplemento Ordinario n. 9). Nonostante ciò l'accesso ai servizi sanitari rimane tutt'oggi limitato e ritardato con conseguente elevato e crescente tasso di late presenters tra i migranti e tardivo inizio della terapia antiretrovirale rispetto alla popolazione nativa in Italia [4]. La terapia dell'infezione da HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi che regolano il trattamento del soggetto autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità possono essere fortemente influenzate anche da alcuni elementi peculiari di natura sociale (accesso alle cure e diagnosi precoce) e comportamentale (aderenza), oltre che inerenti alle caratteristiche virali e genetiche dell'ospite. Un aspetto peculiare che deve essere sempre preso in considerazione è quello relativo al fatto che la condizione di migrante, soprattutto se di recente ingresso nel nostro Paese, pone un rischio di non aderenza circa doppio rispetto alla popolazione generale ed alle persone straniere stanziali [5]. La presenza di mediatori linguistici e culturali assume allora importanza fondamentale per ridurre le disparità sanitarie in queste popolazioni [6]. E' dimostrato, infatti, che la concordanza linguistica tra pazienti e medici, anche se mediata dalla presenza di mediatori linguistici e culturali ben addestrati, aumenta la soddisfazione del paziente, lo stato di salute segnalato dal paziente, l'aderenza alle visite mediche e ai trattamenti prescritti [7].

Le tabelle che seguono sono intese a fornire le indicazioni principali per una corretta gestione socio-sanitaria del paziente immigrato affetto da infezione da HIV con riferimento a tali fattori.

Tabella 1 - Accesso e diagnosi precoce.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
• Necessità di campagne di informazione e prevenzione "mirate" per facilitare la diagnosi precoce e ridurre il tasso di *late presenters*	[AII]	[8]
• Prevedere la disponibilità di opuscoli informativi multilingua	[AII]	[8]
• Consentire l'accesso precoce ai servizi sanitari per la diagnosi e cura anche alle persone senza permesso di soggiorno come raccomandato dall'Agenzia dell'Unione Europea per i Diritti Fondamentali	[AII]	[9]
• Pianificazione di screening per epatiti virali, IST, TB ed altri agenti in rapporto alla provenienza geografica (tripanosomiasi americana, leishmaniasi, HTLV-I, ecc.)	[BIII]	[10]

Tabella 2 - Aderenza e qualità della vita.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
• Utilizzo di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie	[AIII]	[11]
• Programmi di *counselling* transculturali specifici per migliorare la *compliance* alle cure e la *retention in care*	[AII]	[6, 7]
• Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari	[AIII]	[11]
• Terapia semplificata e a mono somministrazione giornaliera	[BII]	[12]
• Terapia DOT o semi-DOT in contesti specifici: centri di accoglienza, SerT, carcere, sex workers	[AII]	[13, 14]
• Orari di apertura ambulatori flessibili e strategie per ridurre la perdita al *follow-up*	[BII]	[15]

Tabella 3 - Caratterizzazione HIV/Tipizzazione

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
• Deve essere eseguita la tipizzazione del virus (HIV-1, HIV-2 ed eventualmente sottotipi, ove possibile) per: • Valutare l'andamento dell'infezione e la risposta terapeutica • Valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia, che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico • Scegliere i farmaci più efficaci (es. HIV-2 è intrinsecamente resistente agli NNRTI)	[AII]	[16]
• Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici	[BII]	[17]

Tabella 4 - Tossicità, comorbosità, farmacogenomica.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
• Tossicità renale (una grave nefropatia HIV-associata si osserva maggiormente nella popolazione di etnia nera): • Iniziare precocemente la ART • Effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale, del danno glomerulare e del danno tubulare, in particolare in caso di terapia con tenofovir	[AI] [AII]	[18] [18]
• Rischio cardio-vascolare, tossicità metabolica e ossea: • La terapia antiretrovirale deve essere impostata valutando i rischi e le comorbosità del paziente immigrato ed i rischi legati all'appartenenza etnica.	[BII]	[19]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Immigrazione. Dossier Statistico Immigrazione 2017. Rapporto UNAR. A cura di IDOS, Roma, 2017.
2. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2016. Volume 30-Numero 9. Supplemento 1. 2017.
3. Alvarez-Del Arco D, Fakoya I, Thomadakis C, Pantazis N, Touloumi G, Gennotte AF, Zuure F, Barros H, Staehelin C, Göpel S, Boesecke C, Prestileo T, Volny-Anne A, Burns F, Del Amo J; Advancing Migrant Access to Health Services in Europe (aMASE) study team. High levels of postmigration HIV acquisition within nine European countries. AIDS. 2017;31(14):1979-1988.
4. Saracino A, Lorenzini P, Lo Caputo S et al. Increased risk of virologic failure to the first antiretroviral regimen in HIV-infected migrants compared to natives: data from the ICONA cohort. *Clin Microbiol Infect* . 2016; 22, 288el-288e8.
5. Lima V, Fernandes K, Rachlis B et al. Migration adversely affects antiretroviral adherence in a population-based cohort of HIV/AIDS patients. *Soc Sci Med*. 2009;68(6):1044-9.
6. Jacobs EA, Leos GS, Rathouz PJ, Fu P Jr.: Shared networks of interpreter services, at relatively low cost, can help providers serve patients with limited english skills. Health Aff (Millwood). 2011 Oct;30(10):1930-8.
7. Perez-Stable EJ, Napoles-Springer A, Miramontes JM. The Effects of Ethnicity and Language on Medical Outcomes of Patients with Hypertension or Diabetes. Medical Care. 1997;35:1212–9.
8. Hernando V, Alvárez-Del Arco D, Alejos B et al. HIV infection in migrant populations in the European Union and European Economic Area in 2007-2012; an epidemic on the move. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015. 70:204-11
9. Sulis G, El Hamad I, Fabiani M et al. Clinical and epidemiological features of HIV/AIDS infection among migrants at first access to healthcare services as compared to Italian patients in Italy: a retrospective multicentre study, 2000–2010. *Infection*. 2014.
10. ECDC. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2014.
11. Taglieri FM, Colucci A, Barbina D et al. Communication and cultural interaction in health promotion strategies to migrant populations in Italy: the cross-cultural phone counselling experience. *Ann Ist Supr.Sanità* 2013. Vol. 49. No. 2:138-142.
12. Oh DL, Sarafian F, Silvestre A et al. Evaluation of adherence and factors affecting adherence to combination antiretroviral therapy among white, hispanic and black men in the MACS Cohort. *JAIDS*. 2009; 52(2): 290-293.
13. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000; 284: 179-180.
14. Prestileo T, Orlando G, Di Lorenzo F et al. Sexually transmitted infections in a cohort of female sex workers in Palermo. *Recenti Prog Med*. 2013;104(12):615-8.

15. Saracino A, Tartaglia A, Trillo G et al. Late presentation and loss to follow-up of immigrants newly diagnosed with HIV in the HAART era. *J Immigr Minor Health*.2013 14.16.
16. Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13(1): 4.
17. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents –Downloaded from https://aidsinfo.nih.gov/guidelines 25/11/2017.
18. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol.* 2015;4-:388-95.
19. Miller PE, Budoff M, Zikusoka M et al. Comparison of Racial Differences in Plaque Composition and Stenosis Between HIV-Positive and HIV-Negative Men from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Cardiol*. 2014; 6.

SEZIONE 5
Questioni specifiche

DETENZIONE

Nei 190 istituti penitenziari italiani sono transitati nel 2016 oltre centomila detenuti. Sulla base di numerosi studi di prevalenza puntuale, si stima possano essere circa 5.000 le persone con infezione da HIV, di cui circa la metà non noti o non dichiaratisi tali ai servizi sanitari penitenziari. Le raccomandazioni 2013 in materia di salute in carcere del Consiglio Europeo ribadiscono come la maggior parte delle persone detenute provengono da situazioni di "disagio" e siano portatori di un maggior numero di patologie rispetto alla popolazione generale. Il sempre più rapido turn-over di persone in stato di detenzione (oltre il 40% in un anno), incrementato dalla presenza di migranti, suggerisce la necessità di una politica di interventi di educazione sanitaria all'utenza senza soluzione di continuità, per contrastare i comportamenti a rischio e lo stigma tutt'ora presenti [1]. La detenzione rappresenta infatti un "concentratore di patologie" e un momento unico per avvicinare ai propri servizi un cluster di persone altrimenti difficilmente raggiungibili sia per problemi legati al possesso dei requisiti formali (permesso di soggiorno, residenza anagrafica), sia per problemi legati a comportamenti sanzionati dal punto di vista legale e/o sociale (consumo di sostanze, prostituzione, assenza di dimora, ecc.). Ugualmente, conoscendo i limiti di sistemi fortemente afflittivi e segreganti, W.H.O. raccomanda ai Governi dei Paesi di lavorare verso lo sviluppo di strategie non detentive per ridurre il sovraffollamento [2]. Gli orientamenti bioetici e le regole penitenziarie indicate dal Comitato Nazionale di Bioetica e dal Comitato europeo per la Prevenzione della Tortura e delle pene o degradanti (CPT) [3], indicano come le condizioni in cui si deve svolgere la detenzione non possono prescindere da spazi adeguati, luce diretta e aria fresca igiene dei locali e servizi igienici puliti, abbigliamento e riscaldamento adatti al clima, nutrimento adeguato alle esigenze individuali. Inoltre, la Conferenza Stato-Regioni ha recentemente sancito l'intesa per l'attuazione del Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS) 2017-2019 [4], in cui sono definiti obiettivi in linea con quelli delle principali agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS) che puntano a debellare l'AIDS entro il 2030. Definendo nuove strategie di intervento per contrastare AIDS e HIV il Piano dedica particolare attenzione alle popolazioni chiave tra cui le persone detenute.

Epidemiologia e prevenzione – Con il passaggio del 2008 al SSN non sono da allora più disponibili dati inerenti i pazienti HIV detenuti su scala nazionale, fino ad allora resi disponibili dall'Amministrazione Penitenziaria. In studi osservazionali indipendenti condotti dal 2005 al 2016 su campioni significativi di popolazione, la prevalenza appare in lieve riduzione dal 8 al 5% circa attuale, che rappresenta comunque un dato oltre 20 volte superiore a quello rilevato nella popolazione generale. Non sono stati condotti in Italia studi relativi all'incidenza di nuove infezioni e non è quindi noto il tasso di sieroconversione annuo in carcere, pur essendo stati riportati singoli casi di siero-conversione durante detenzioni ininterrotte (dati non pubblicati). Ugualmente è noto come pratiche "a rischio" quali rapporti sessuali non protetti, utilizzo di aghi usati e tatuaggi siano tuttora comuni all'interno delle prigioni. Il tasso di infezione tra le donne detenute (4,2% del totale) è risultato in diverse osservazioni superiore anche del 50% rispetto alla popolazione maschile.
Non si sono osservati variazioni del tasso di prevalenza rispetto all'etnia delle persone studiate e dei Paesi di provenienza. È necessario disporre di dati epidemiologici ufficiali e certi in base ai quali individuare le criticità sanitarie intramoenia ed allocare gli opportuni interventi. Si deve insistere nel richiedere agli "Osservatori regionali per la tutela della salute in carcere" di fornire dati epidemiologici aggiornati, che siano poi convogliati centralmente, come previsto dal PNAIDS 2017, presso l'Istituto Superiore di Sanità, mediante la realizzazione di un Osservatorio Nazionale sulla Tutela della Salute in Carcere [4]. Inoltre, secondo i dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control*, gli interventi di prevenzione sulla popolazione "a rischio", in particolar modo in alcuni sottogruppi, appaiono ancora insufficienti, sia a causa di barriere politiche e legislative che dello stigma e discriminazione [5]. In considerazione del fatto che il 40-50% delle nuove infezioni da HIV riguardano soggetti target ed i loro *partners*, continuano ad essere forti in tutto il mondo le raccomandazioni sugli interventi di prevenzione, quali l'implementazione di: programmi di distribuzione di siringhe sterili e profilattici; di strategie di prevenzione basate sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali (PrEP, PEP, TasP), l'offerta del test e *counselling*, assistenza ed offerta terapeutica [6]. L'offerta del test in Italia è ancora regolata dalla L.135/1990,

privilegiando il diritto di tutti i cittadini ad eseguire il test HIV solo dopo aver espresso il proprio assenso (opt-in); peraltro, in studi prevalentemente condotti in USA, è stata dimostrata la fattibilità e l'accettabilità in ambiente penitenziario della strategia dell'offerta del test HIV opt-out [7]. Nel 2017 per la prima volta sono stati offerti in 10 Istituti penitenziari Italiani i test rapidi per la ricerca di HIV-ab, ottenendo un largo consenso. Gli autori dello studio suggeriscono una loro estensione a tutti gli Istituti con maggior turn-over e dove la presenza di personale delle Unità Operative di Malattie Infettive non appare ancora soddisfacente [8]

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

ARGOMENTO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Formazione personale sanitario e non	Diverse sono le professionalità sanitarie e non, che hanno un ruolo nel percorso assistenziale delle persone detenute con HIV. Gli Infettivologi Penitenziari, oltre che obiettivi di carattere clinico-assistenziale, hanno una responsabilità medico-legale legata alla compatibilità del proprio assistito con il regime penitenziario. Ancora insufficienti e poco aggiornate sono le conoscenze tecniche sia del personale sanitario (medici di guardia e infermieri) a causa anche dell'elevato turn-over dello stesso. È necessario insistere sulla riduzione dello stigma da parte del personale di polizia penitenziaria	• Corsi regionali per infettivologi su argomenti specifici di medicina legale e penitenziaria. • Corsi specifici per medici, psicologi e infermieri penitenziari, organizzati dalle Regioni o dalle singole ASL e coinvolgenti anche Società Scientifiche e il Terzo Settore. • Corsi specifici per il personale di Polizia Penitenziaria organizzati congiuntamente all'Amm. Penitenziaria.	[AII] [AII] [AIII]	[9,10] [11] (8, 12)
Offerta del Test HIV	L'offerta del test HIV ai detenuti è insoddisfacente. Lo stigma correlato ancora oggi comporta il rifiuto per paura di essere identificati. Le condizioni psicologiche particolari relative al "trauma da ingresso" in carcere, il rapido turn over, il non raggiungimento di tutti gli istituti penitenziari da parte delle U.U.O.O. di Malattie Infettive impediscono in quel momento un *counselling* efficace e l'ottenimento del consenso informato al test. I pazienti non consapevoli della propria sieropositività hanno una probabilità 6 volte superiore di trasmettere l'infezione rispetto ai consapevoli.	• Proposta normativa che preveda la "presa in carico" del detenuto, con l'obbligo per i Servizi Sanitari di offrire, reiteratamente nel tempo, un *counselling* adeguato e un accesso volontario e libero ai test di screening d'ingresso. • Garantire la reiterazione dell'offerta del test in momenti successivi all'ingresso attraverso una "presa in carico" del paziente che preveda interventi di *counselling* adeguato e reiterato nel tempo. • Formazione specifica per il personale sanitario sull'offerta del test ed adozione di un codice di condotta per il personale sanitario coinvolto. • Offerta dei test rapidi negli istituti penitenziari con rapido turnover di detenuti e/o insoddisfacente presenza delle UUOO di Malattie infettive	[AIII] [AIII] [BIII] [BIII]	[13] [14,15] [8]
Educazione sanitaria della popolazione detenuta	Ogni persona detenuta, indipendentemente dal suo stato sierologico per HIV, deve essere adeguatamente informata riguardo il diritto alla salute e sui servizi esistenti all'interno del carcere e nel territorio dove vive. Particolare impegno dovrà essere destinato all'informazione di genere e ai minori.	• Impulso da parte delle AASSL ad organizzare insieme ad altri Enti, Società Scientifiche Associazioni ivi comprese quelle di pazienti, incontri periodici informativi e formativi di educazione sanitaria all'interno del carcere anche finalizzati alla acquisizione di comportamenti e tutela della propria e altrui salute. • Incontri con *peer educator* e mediatori culturali ove necessario, appositamente formati. • Distribuzione di materiale cartaceo. • Colloqui personali con Sanitari.	[AII] [AII] [BII] [BIII]	[13] [16]

Riduzione del danno - Sono presenti in letteratura esperienze in Istituti Penitenziari europei di programmi di prevenzione basati sulla distribuzione di siringhe e aghi sterili per contrastare l'insorgenza di nuove infezioni a trasmissione parenterale (HIV, HCV, HBV) e di profilattici per il contrasto alla trasmissione sessuale. In Spagna la trasmissione di HIV in carcere è passata dallo 0,7% del 2001 allo 0% del 2011 grazie a politiche di riduzione del danno che hanno incluso anche i penitenziari [14]. Le linee Guida WHO 2016 raccomandano, senza limitazione quantitativa e in anonimato, di

rendere possibile l'utilizzo di profilattici, anche attraverso distributori automatici di profilattici [2]. L'Ordinamento Penitenziario Italiano attualmente non consente l'ingresso di tali presidi in carcere. Tali strategie appaiono ampiamente condivise tra gli esperti internazionali, ma per introdurle nei penitenziari italiani, anche alla luce di quanto previsto dal PNAIDS, appare necessario lo sviluppo di sperimentazioni congiuntamente autorizzate dai Ministeri della Giustizia e della Salute, che prevedano le azioni riportate in Tabella e che possano produrre risultati validanti la loro estensione capillare in tale ambito.

Tabella 2 – Azioni di riduzione del danno per il contenimento della trasmissione di HIV in ambito penitenziario.

RIDUZIONE DEL DANNO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da tatuaggi	L'incremento del rischio di trasmissione di HIV in carcere attraverso la pratica dei tatuaggi è documentato in letteratura.	Distribuzione di kit di aghi ed inchiostro sterili monouso.	[AIII]	[17]
Per via sessuale	L'esistenza di rapporti sessuali in carcere tra compagni di cella è innegabile e privo di barriere protettive.	Distribuzione in forma confidenziale di profilattici, ovvero posizionamento negli Istituti Penitenziari di distributori gratuiti in luoghi di accesso comune, ma riservati. Distribuzione al momento dell'uscita dall'Istituto Penitenziario di profilattici da parte di associazioni	[BIII]	[18]
Profilassi post-esposizione	La profilassi post esposizione con la ART sia dopo un contatto occupazionale che non occupazionale dovrebbe essere considerata ed accessibile in tutti gli istituti penitenziari.	Prevedere la possibilità di effettuare la PEP dall'infettivologo di riferimento.		[19]
Terapia Sostitutiva	Un'adeguata terapia sostitutiva con agonisti degli oppioidi, durante il periodo detentivo e la sua prosecuzione al momento della scarcerazione, è uno dei mezzi più efficaci per ridurre la trasmissione da HIV nei soggetti che fanno uso di droghe per via endovenosa. Il non corretto mantenimento della terapia sostitutiva durante il periodo detentivo è associato ad un significativo aumento delle nuove infezioni con HCV.	Assicurare la continua e costante collaborazione con il servizio SERD ed assicurare la adeguata comunicazione all'uscita dal carcere con il SERD del territorio di competenza.		[20]

Assistenza e offerta terapeutica - La presa in carico da parte dei servizi di infettivologia e l'offerta terapeutica sono generalmente sovrapponibili a quelli dei servizi di infettivologia per pazienti non detenuti. Insoddisfacente è invece, all'interno del circuito penitenziario, la quota di trattati con viremia stabilmente soppressa. Nettamente superiori alle medie nazionali sono, inoltre, i pazienti con un numero inferiore a 350 cellule/µL CD4+ e quelli che presentano patologie opportunistiche AIDS correlate e/o epatopatie severe da coinfezione con virus epatitici (21)

Tabella 3 – Assistenza e offerta terapeutica nei confronti del paziente detenuto HIV.

ARGOMENTO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Presa in carico del detenuto HIV+	L'assistenza infettivologica in molte realtà penitenziarie è ancora fornita in maniera occasionale e spesso solo su richiesta di visita specialistica da parte delle Unità Operative di assistenza penitenziaria. Le richieste di visita presso i centri ospedalieri, invece che in carcere, sono ancora troppo elevate rispetto ad insufficienti risorse di personale per le traduzioni; questo determina di fatto una discontinuità nel percorso assistenziale di cura e trattamento.	• Le UU.OO. di Malattie Infettive individuano al loro interno il numero e le professionalità idonee alla presa in carico del paziente in carcere; si concorda con la U.O. di Assistenza Penitenziaria un calendario settimanale di visite specialistiche. • Il trasferimento in ospedale avviene solo per il ricovero in caso di acuzie o per l'effettuazione di esami strumentali non eseguibili in carcere.	[AIII] [AIII]	[22, 23]
Offerta terapeutica	Il tasso di soppressione di HIV in corso di terapia è inferiore in carcere rispetto a quanto osservato in libertà. Al primo esame eseguito in carcere, i pazienti HIV+ detenuti presentano valori di CD4+ inferiori rispetto a quelli rilevati nei liberi. Numerose recenti evidenze mostrano la efficacia di schedule anti-virali semplificate che possono facilitare la	• Fornire ai detenuti HIV+ conosciuti livelli diagnostici non inferiori a quelli offerti esternamente. • Offrire terapie antivirali a tutti coloro che ne necessitano secondo le LG nazionali ed internazionali. • *Counselling* specifico da parte del terapeuta su efficacia, tossicità e importanza dell'assunzione regolare	[AI] [AI] [AI]	[24,25]

	somministrazione ai pazienti detenuti. La confezione HIV/HCV comporta una riduzione di aspettativa di vita rispetto ai monoinfetti.	della terapia. • Garantire a tutti i pazienti in terapia la distribuzione dei farmaci agli orari prescritti e i controlli ematochimici, virologici ed immunologici ai tempi richiesti. • Terapia Direttamente Osservata. • Offerta della terapia con DAA's nei coinfetti HIV/HCV secondo raccomandazioni e in *setting* specialistici. • Registrazione dell'aderenza. • Elaborare strategie di interventi coordinati tra infettivologo, specialista SerT, psichiatra e psicologo. • Inizio della terapia ART a tutte le persone con infezione da HIV indipendentemente dal numero di CD4+. Un inizio precoce della terapia ART potrebbe favorire una presa in carico più rapida ed un avvicinamento al trattamento più consapevole e duraturo per la persona detenuta con infezione da HIV; ridurre la carica virale nella comunità carceraria, potrebbe ridurre l'incidenza dell'infezione sia nel periodo detentivo che in quello immediatamente successivo alla scarcerazione.	[AI] [BI] [AI] [CII] [AIII] [AI]	[26, 27] [2] [20] [29, 30]
Continuità terapeutica	E' diritto inalienabile dei pazienti in terapia, la sua prosecuzione al momento del rilascio in libertà o del trasferimento in altro Istituto Penitenziario.	• Consegna ai pazienti liberanti di una quantità di farmaco pari alle assunzioni per i sette giorni successivi. • Trasferimento dei farmaci in uso del paziente trasferito all'Istituto che lo riceve.	[AIII] [AIII]	
Collegamento con i servizi ospedalieri esterni	Oltre il 50 % delle persone in terapia antiretrovirale non si presenta ai servizi territoriali all'uscita dal carcere e cessa di sottoporsi ai controlli e alla terapia antiretrovirale. Sono necessari percorsi di "fidelizzazione" del paziente fin dalla prima presa in carico dello stesso da parte dell'infettivologo	L'infettivologo di riferimento è aggiornato ed aderisce ai network di assistenza e continuità terapeutica presenti nel territorio e comunque sempre in condivisione con le esigenze personali e sociali della persona detenuta. Se non è possibile continuare la presa in carico da parte dello specialista operante nel penitenziario sarà necessario avviare i contatti con la struttura esterna di Malattie Infettive che proseguirà l'intervento.	[AII] [BIII]	[31, 32] [34]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Valera P Chang Y, Lian Z et al. HIV risk inside U.S. prisons: a systematic review of risk reduction interventions conducted in U.S. prisons. AIDS Care 2017; 29: 943-952.
2. World Health Organizzation"Consolidated Guidelines on HIV Preventiion, Diagnosis, Treatment and carefor key populations". Update 2016 http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations.
3. Comitato Nazionale di Bioetica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri "La salute dentro le mura" 11/10/2013, pg. 1-27. http://www.governo.it/bioetica/pdf/6La%20salute%20dentro%20le%20mura.pdf
4. Ministero della Salute 2016 Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS pg. 27-28 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control. From Dublin to Rome: ten years of responding to HIV in Europe and Central Asia: Stockholm, ECDC;2014 http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/dublin-rome-10-years-hiveurope- central-asia.pdf
6. WHO" Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations", 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294008/
7. Rumble C, Pevalin DJ, O'Moore É. Routine testing for blood-borne viruses in prisons: a systematic review. *Eur J Public Health.* 2015. http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/early/2015/07/26/eurpub.ckv133.full.pdf
8. "Free to live well with HIV in Prison" Project by SIMSPe Onlus, NPS Italia Onlus, and Ca' Foscari University. 2017 in press
9. HIV in prisons. Situation and needs assessment toolkit. UNODC United Nations Office on Drugs and Crime. United Nations publication V.10-54725-July 2010.http://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/prison-settings.html?ref=menuside
10. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, Joint United Nations Program on HIV/AIDS. *Interventions to address HIV in prisons: HIV care, treatment and support.* Geneva, World Health Organization, 2007. http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595780_eng.pdf
11. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, et al. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre studyin Italy. *J Med Virol.* 2005;76:311-7
12. Kemnitz R, Kuehl TC, Hochstatter KR et al. Manifestations of HIV stigma and their impact on retention in care for people transitioning from prisons to communities. Health Justice. 2017;5: 7
13. Legge 345 del 26 luglio 1975: Art. 11 Ordinamento penitenziario.
14. Hamers and Phillips. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Medicine 2008;9 (suppl 2):6–12.
15. Fisher M, Pao D, Brown AE, et al. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach. AIDS 2010; 24: 1739–1747.

16. Collica-Cox K. Counting Down: HIV Prison-Based Peer Education Programs and Their Connection to Reduced Disciplinary Infractions. Int J Offender Ther Comp Criminol. 2014; 58: 931-952
17. García EA. The Spanish experience with drugs and HIV/AIDS, prevention, treatment and care in prisons. In: Aromaa K, Viljanen T, eds. Survey of United Nations and other best practices in the treatment of prisoners in the criminal justice system. Helsinki, European Institute for Crime Prevention and Control, 2010 (65); 67–75. http://www.heuni.fi/Etusivu/Publications/1290609815103
18. WHO - Optimize HIV prevention, diagnosis, treatment and care outcomes. European Action Plan for HIV/AIDS 2012-2015.http://www.euro.who.int/pubrequest
19. Milloy MJ, Montaner JS, Wood E. Incarceration of people living with HIV/AIDS: implications for treatment-as-prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11: 308–16.
20. Small W, Wood E, Betteridge G, Montaner J, Kerr T. The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIV-positive injection drug users: a qualitative study. *AIDS Care* 2009; 21:708-14.
21. Pontali E, Ranieri R, Rastrelli E et al. Hospital admissions for HIV-infected prisoners in Italy. Int J Prison Health. 2017;13:105-112
22. Krebs CP & Simmons M. Intraprison HIV transmission: an assessment of whether it occurs, how it occurs, and who is at risk. *AIDS Educ Prev.* 2002;14 (5Suppl B):53-64.
23. Jürgens R, Ball A, Verster A. Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison. Lancet Infect Dis. 2009; 9: 57-66.
24. Rich JD, DiClemente R, Levy J. et al. Correctional facilities as partners in reducing HIV disparities. J Acquir Immune DeficSyndr. 2013;63 Suppl1:S49-53.
25. Marco Mouriño A, Gallego Castellví C et al. Late Diagnosis of HIV Infection among Prisoners. AIDS Rev. 2013; 15:146-51.
26. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly Observed Therapy to treat HIV Infection in Prisoners. JAMA 2000; 284; 179-80.
27. Meyer JP, Cepeda J, Wu J, Trestman RL, Altice FL, Springer SA. Optimization of Human Immunodeficiency Virus Treatment During Incarceration Viral Suppression at the Prison Gate JAMA Intern Med. 2014; 174: 721–729.
28. Altice FL, Azbel L, Stone J, et al. The perfect storm: incarceration and multilevel contributors to perpetuating HIV and tuberculosis in eastern Europe and Central Asia. Lancet 2016; 388: 1228-1248
29. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
30. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization, 2015.
31. Rey D. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*2011;9: 431–42.
32. Fox AD, Anderson MR, Bartlett G, Valverde J, Starrels JL, Cunningham CO. Health outcomes and retention in care following release from prison for patients of an urban post-incarceration transitions clinic. *J Health Care Poor Underserved* 2014; 25: 1139–52.
33. Koester KA, Morewitz M, Pearson C, et al. Patient navigation facilitates medical and social services engagement among HIV-infected individuals leaving jail and returning to the community. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28: 82–90.
34. Huber F, Merceron A, Madec Y et alt. High mortality among male HIV-infected patients after prison release: ART is not enough after incarceration with HIV. PLoS One. 2017 Apr 28;12(4).

ABUSO DI SOSTANZE

L'utilizzo di sostanze stupefacenti per via iniettiva non rappresenta più la modalità primaria di acquisizione dell'infezione da HIV in Italia. All'utilizzo per via parenterale, oggi pur tuttavia in ripresa soprattutto per le sostanze ricreative (*chemsex/party drugs*) ma anche per l'eroina, si è andato sostituendo l'uso non iniettivo che si associa a un aumentato rischio di acquisizione di HIV tramite comportamenti sessuali a rischio e alla compromissione dell'aderenza in caso di necessità di terapia (PreP o ART).
Il *testing* e il *counseling* mantengono un ruolo fondamentale nei servizi per le tossicodipendenze perché è sempre elevata la percentuale di consumatori per via iniettiva che arriva tardivamente alla diagnosi. Varie condizioni o comportamenti correlati alla dipendenza attiva/alcolismo compromettono la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e ne complicano la gestione terapeutica, tra cui: comorbidità, interazioni farmacologiche, maggior vulnerabilità e disagio sociale, disoccupazione, detenzione, mancanza di fissa dimora. Alcune di queste spesso permangono anche nelle persone che hanno abbandonato completamente l'utilizzo di stupefacenti.

Tabella 1 - Raccomandazioni specifiche.

AZIONI-INDICAZIONI	MOTIVAZIONI-OBIETTIVI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Promuovere attivamente lo *screening* e l'accesso precoce alle cure.	• Per ridurre le presentazioni tardive e la diffusione dell'infezione	[AII]	[1,2]
Attivare tutti i percorsi di sostegno e favorire schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali semplificati.	• Per migliorare l'aderenza alla ART • Per favorire il mantenimento in terapia.	[AII]	[3-5]

Differire l'inizio della ART, se possibile, dopo la "stabilizzazione" (termine da non intendersi in senso viro-immunologico) del paziente. Il differire la terapia deve comunque essere valutato in una prospettiva di costo-beneficio, visto il dimostrato vantaggio dell'inizio precoce del trattamento. Considerando quanto sopra, per l'indicazione al trattamento si rimanda alle parti generali delle presenti LG.	• L'abuso alcolico ha conseguenze negative sull'aderenza al trattamento antiretrovirale e su una più rapida progressione della malattia • La terapia di mantenimento con metadone si associa a un più precoce accesso al trattamento, a una minor interruzione di ART ed a una maggior soppressione di HIV-RNA plasmatico nei pazienti con problemi di dipendenza, a eccezione di quelli che assumono cocaina per via endovenosa. L'aderenza alla terapia sembra proporzionale alla dose di metadone assunta • Nel paziente, che ha superato problematiche di dipendenza, o in trattamento con farmaci sostitutivi, l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di altri pazienti senza problemi di abuso di sostanze. • Il rischio di sviluppare resistenza e fallimento virologico non si differenzia significativamente tra pazienti con problemi di uso di sostanze e non.	[AII] [AII] [BII] [AII] [AI]	[6-7] [8-10] [11] 12 [13,14] [15]
Porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare tra le sostanze d'abuso e ricreative, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci e la ART.	Per evitare reazioni indesiderate, anche gravi, come: • Allungamento dell'intervallo QT (con rischio di aritmie anche fatali); • Sindromi d'astinenza e/o overdose.	[AII]	[16] [17-19]

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

SOSTANZE	INTERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cannabis e derivati	• Non provocano significativi effetti sul metabolismo degli NRTI. Al contrario, gli IP e COBI possono interferire con il metabolismo della cannabis e aumentare il rischio di tossicità. • La marijuana riduce del 60% le concentrazioni di ATV (con e senza RTV).	[20]
Chemsex drugs: ketammina, metanfetamine, mefedrone, gammaidrossibutirrato (GHB)	• La combinazione di ketammina e RTV può causare epatotossicità. • RTV ed EFV aumentano la tossicità della ketammina. • Gli IP, in particolare RTV, aumentano da 3 a 10 volte le concentrazioni ematiche di queste sostanze (riportati episodi di overdose con GHB). • Moderato incremento delle concentrazioni di metanfetamina in cristalli, GHB e mefedrone con COBI. • In combinazione con SQV/r l'associazione GHB e MDMA può essere fatale.	[21-27]
Cocaina, 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA o Ecstasy), amfetamine	• RTV, COBI, EFV e NVP possono aumentare la tossicità della cocaina (aritmie, convulsioni, tossicità epatica). • La cocaina può aumentare l'escrezione di ABC con conseguenti livelli sub-terapeutici di ABC. • Gli IP, in particolare RTV, aumentano da 3 a 10 volte le concentrazioni ematiche di amfetamine causando overdose. • Moderato incremento delle concentrazioni di MDMA con COBI. • In combinazione con SQV/r l'associazione GHB e MDMA può essere fatale.	[20]
Fentanil, ossicodone	• RTV e COBI possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di ossicodone e fentanil: può essere necessaria una riduzione del dosaggio dei due analgesici.	[28,29]
Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5	• RTV causa un aumento delle concentrazioni di sildenafil (500 mg BID, AUC 1000%), tadalafil (200 mg BID, AUC 124%), avanafil (600 mg BID, AUC 13 volte) e vardenafil (600 mg BID, AUC 49 volte) che si somma alle interazioni già citate con RTV e le altre sostanze ricreazionali. Potenziale aumento delle concentrazioni di avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil con COBI. • Avanafil è controindicato con COBI, RTV e gli NNRTI. • ETV riduce le concentrazioni di sildenafil, tadalafil e vardenafil.	[24,25] [30]
Oppiacei naturali (morfina, codeina)	• RTV e COBI, inibendo la glicoproteina P, possono potenziare l'effetto degli oppiacei sul SNC.	[21]
Etanolo	• La concomitante assunzione in corso di un regime terapeutico contenente ABC comporta un aumento del 40% della AUC di ABC. • L'abuso alcolico in presenza di un regime contenente NVP può aumentare l'epatotossicità di NVP, in modo particolare se vi è coinfezione con virus epatitici. • L'abuso alcolico in presenza di regimi contenenti IP è associato a fibrosi epatica anche in assenza di coinfezione con virus C. • Risultati contrastanti tra consumo cronico di alcool e riduzione delle concentrazioni ematiche di IP, NNRTI e EVG/COBI.	[31] [32] [33] [17,34,35]
Benzodiazepine	• Midazolam per via orale e triazolam sono contraindicati con EFV, IP e EVG/COBI. Midazolam per via parenterale come singola dose per sedazione può essere utilizzato con precauzione in monitoraggio. • ETV aumenta le concentrazioni di diazepam. • IP e COBI aumentano le concentrazioni delle benzodiazepine con possibile aumentata o prolungata sedazione. • Con gli IP e COBI è preferibile utilizzare lorazepam, oxazepam, and temazepam (in	[18,22]

	quanto principalmente glucuronidati) con stretto monitoraggio di tossicità (specialmente per ATV) e efficacia. • IP e COBI aumentano le concentrazioni di zolpidem. Iniziare zolpidem a basso dosaggio; può essere necessario ridurre le concentrazioni.	
Nota: La Tabella non è esaustiva in quanto non può comprendere le numerose nuove sostanze psicoattive (new psycoactive substances) che vengono continuamente sintetizzate.		

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

FARMACI	INTERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Metadone	• Gli NRTI non interferiscono con il metabolismo del metadone. • Viceversa il metadone aumenta del 40% l'AUC della ZDV. • ABC aumenta la clearance del metadone del 22%; non necessario aggiustamento dose. • Non ci sono interazioni con ddI (capsule), 3TC e TDF. • EFV e NVP riducono il livello plasmatico di metadone (oltre il 40%), con il rischio di sindrome d'astinenza (consigliato aumento medio del dosaggio di metadone di circa il 20%). • ETV non richiede variazioni del metadone. • RPV riduce l'AUC di metadone del 22%; non necessario modificare il dosaggio ma monitorare gli eventuali sintomi di astinenza. • Molti IP (,fAPV, LPV, RTV, TPV, e DRV) provocano riduzione talora significativa dei livelli di metadone con possibili sintomi da astinenza. Consigliato un attento monitoraggio clinico. • Non ci sono interazioni di rilievo con ATV. • Il metadone non altera i livelli plasmatici di NNRTI e IP. • Gli INI non influiscono significativamente sulla farmacocinetica di metadone. • Su base teorica non sono attese interazioni significative tra COBI (cosomministrato con ATV o DRV) e metadone. In mancanza di studi clinici ad hoc, si consiglia comunque un attento monitoraggio clinico. • Nei pazienti HIV pare essere attenuata l'interazione farmacocinetica tra metadone e cocaina.	[36] [36] [18] [37] [38] [18,39] [13,40] [18] [41] [18,19] [18] [42]
Buprenorfina	• EFV ed ETV riducono la concentrazione di buprenorfina e norbuprenorfina, senza tuttavia condurre ad alcun sintomo da astinenza. • ATV con RTV aumenta le concentrazioni di buprenorfina del 66%. Si raccomanda di iniziare la terapia con buprenorfina a basse dosi. • ATV senza RTV aumenta le concentrazioni di buprenorfina più del 90%. Si raccomanda di non somministrare buprenorfina con ATV senza RTV. • Su base teorica ATV/COBI e DRV/COBI possono aumentare le concentrazioni di buprenorfina; si raccomanda di iniziare la terapia con buprenorfina a base dosi e un attento monitoraggio clinico. Può essere necessaria una riduzione del dosaggio. • EVG/COBI aumenta le concentrazioni di buprenorfina del 35%; non richiesta modifica del dosaggio.	[18,43] [18,44,45] [18,46]
Disulfiram	• Va usata cautela se somministrato in corso di terapie con formulazioni liquide contenenti alcol (RTV, LPV/r), che potrebbero alterarne l'efficacia. • EFV aumenta l'efficacia di disulfiram mentre ATV può ridurne significativamente l'efficacia.	[47]

I clinici devono sempre più familiarizzare con le interazioni farmacologiche ed essere in grado di riconoscerle e gestirle qualora si presentino. Sono comunque necessari ulteriori studi per verificare il reale impatto clinico delle interazioni sopracitate.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hall HI, Halverson J, Wilson DP, et al.. Late diagnosis and entry to care after diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a country comparison. PLoS One 2013;8:e77763.
2. Sewell J, Miltz A, Lampe FC, et al. Attitudes to and Understanding of Risk of Acquisition of HIV (AURAH) Study Group. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. Int J Drug Policy 2017 ;43:33-43.
3. Aletraris L, Roman PM. Provision of onsite HIV Services in Substance Use Disorder Treatment Programs: A Longitudinal Analysis. Journal of Substance Abuse Treatment 2015;57:1-8.
4. Drainoni ML, Farrell C, Sorensen-Alawad A, Palmisano JN, Chaisson C and Walley AY. Patient Perspectives of an Integrated Program of Medical Care and Substance Use Treatment AIDS Patient Care and STDs 2014;28:71-81
5. MacArthura GJ, van Velzenb E, Palmateerc N, et al.. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: A review of reviews to assess evidence of effectiveness. International Journal of Drug Policy 2014;25:34-52.
6. Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. AIDS Res Hum Retroviruses 2010;26:511-518.
7. Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. Curr HIV/AIDS Rep 2010; 7:226-233.
8. Reddon H, Milloy MJ, Simo A, Montaner J, Wood E, Kerr T. Methadone maintenance therapy decreases the rate of antiretroviral therapy discontinuation among HIV-positive illicit drug users. AIDS Behav 2014;18:740-746.
9. Gardner LI, Marks G, Strathdee SA, et al. Faster entry into HIV care among HIV-infected drug users who had been in drug-use treatment programs. Drug Alcohol Depend 2016;165:15-21.
10. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Hoyt G, Washington C, Grebler T, Welles B, Merely C. Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;70:503-509.
11. Socías ME, Wood E, Small W, Dong H, Shoveller J, Kerr T, Montaner J, Milloy MJ. Methadone maintenance therapy and viral suppression among HIV-infected opioid users: The impacts of crack and injection cocaine use. Drug Alcohol Depend 2016;168:211-218.
12. Lappalainen L, Noland S, Dobrer S, Puscas C, Montaner J, Ahamad K, Donf H, Kerr T, Wood E, Milloy MJ. Dose–response relationship between methadone dose and adherence to antiretroviral therapy among HIV positive people who use illicit opioids. Addiction 2014:110;1330-1339.
13. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. AIDS 2000;14:151-155.
14. Nosyk B, Min JE, Colley G, Lima VD, Yip B, Milloy MJS, Wood E, Montaner JSG The causal effect of opioid substitution treatment on HAART medication refill adherence AIDS 2015;29:965-973.

15. Werb D, Mills EJ, Montaner JS, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis: Lancet Infect Dis 2010;10:464-469.
16. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Masip M, Mangues MA. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. BMJ Open 2017:e014105.
17. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:249-269.
18. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S and Gillessen A. Drug-Drug Interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution Therapy. Ann Pharmacother 2015;49:796-807.
19. Kumar S , Rao P , Ravindra E and Kumar A Drug–drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2015;11:343-355.
20. Valerie A. Gruber, Elinore F. McCance-Katz. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications: Curr HIV/AIDS Rep 2010;7:152-160.
21. Wynn GH, Cozza KL, Zapor MJ, Wortmann GW, Armstrong SC. Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. Psychosomatics 2005;46:79-87.
22. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo R, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. AIDS 2015, 29:1585-1592.
23. 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.
24. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. Ann Pharmacother 2004;38:1024-1030.
25. Urbina A, Faragon J. Recreational drugs and HIV antiretrovirals. A guide to interactions for clinicians. 2014. Available at: http://www.aidsetc.org/.
26. Zhou J, Shaw SG, Gilleece Y. Dilated common bile duct and deranged liver function tests associated with ketamine use in two HIV-positive MSM. J STD AIDS 2013;24:667-669.
27. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002;36:1598-613.
28. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. Anesthesiology 1999;91:681-5.
29. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:977-85.
30. Kakuda TN(1), Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. Clin Pharmacokinet 2011;50:25-39.
31. 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.
32. 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.
33. Bilal U, Lau B, Lazo M, McCaul ME, Hutton HE, Sulkowski MS, Moore RD, Chander G. Interaction between alcohol consumption patterns, antiretroviral therapy type, and liver fibrosis in persons living with HIV. AIDS Patient Care STDS 2016;30:200-207.
34. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey PM. Interactions between alcohol and the antiretroviral medications ritonavir or efavirenz. J Addict Med 2013;7:264-270.
35. Midde NM, Sinha N, Lukka PB, Meibohm B, Kumar S. Alterations in cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of elvitegravir in response to ethanol exposure in HIV-1 infected monocytic (U1) cells. PLoS One 2017;12(2):e0172628.
36. 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.
37. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:241-248.
38. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. Clin Infect Dis 2001;33:1595-1597.
39. 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;48:322-329.
40. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Vandevoorde A, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RM. The effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of methadone in HIV-negative volunteers. J Clin Pharmacol 2013;54:133-140.
41. 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;19:1635-1641.
42. Tetrault J, McCance-Katz EF, Moody DE,, et al.. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection J Substance Abuse Treat 2015;51:70–74.
43. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. Clin Infect Dis. 2006; 43(suppl 4): S224-S234.
44. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, et al. PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. Drug Alcohol Depend 2007;91:269-278.
45. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. AIDS 2006; 20:783-784.
46. Bruce RD, Winkle P, Custodio JM, et al.. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between buprenorphine/naloxone and elvitegravir/cobicistat in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 2013, 63:480-484.
47. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, et al.. Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: Efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism. Am J Addict 2014;23:137-144.

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE (PrEP)

La profilassi pre-esposizione (PrEP) con l'associazione di tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC), eseguita nelle persone ad alto rischio di acquisizione di HIV in maniera continua (quotidiana) o intermittente ("on demand"), è efficace per la prevenzione dell'infezione di HIV [AI]. L'efficacia è stata dimostrata sia in numerosi studi clinici controllati che nelle loro estensioni "aperte" o in altri studi osservazionali. Gli studi, condotti anche in Europa, dimostrano che l'efficacia della PrEP nel prevenire l'infezione da HIV è fortemente correlata con l'aderenza al trattamento [1-7].

Sulla base delle evidenze disponibili sono state emanate specifiche linee guida [8,9], e la Commissione Europea su raccomandazione del Comitato per i Medicinali per uso umano dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha rilasciato l'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nei 28 Paesi dell'Unione europea per Truvada come PrEP.

Sono stati in seguito autorizzati da EMA medicinali generici emtricitabina/tenofovir disoproxil (TDX/FTC), alcuni dei quali riportano la PrEP fra le indicazioni terapeutiche. Alcuni di questi farmaci generici sono attualmente iscritti nel nostro paese in fascia "C", soggetti a prescrizione da parte di uno specialista.
La disponibilità di generici può contribuire all'implementazione di programmi nazionali di PrEP; questi sono in fase di avvio o avviati in diversi paesi europei, che si confrontano con il problema di rispondere ai bisogni, minimizzare il possibile impatto negativo ed essere sostenibili [10].

Fra gli aspetti che possono limitare l'efficacia della PrEP, sono stati segnalati due casi di acquisizione di ceppi di HIV con resistenze multiple a farmaci (MDR) sotto PrEP assunta con aderenza adeguata. In questi casi, è probabile che sia stato trasmesso un ceppo MDR ma non è possibile escludere che la resistenza si sia evoluta sotto la pressione di TDF e FTC [11-12]. La possibilità di infezione con ceppi MDR, per quanto al momento sembri verificarsi con una frequenza estremamente bassa, così come i possibili casi di fallimento [13] vanno illustrati nell'ambito del counselling, inserendo la PrEP in un approccio combinato alla prevenzione di HIV.

La tabella che segue riassume le indicazioni per l'identificazione delle persone che potrebbero beneficiare della prescrizione della PrEP in quanto a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV, le modalità di assunzione, ed i controlli che devono essere effettuati.

AZIONI	PERCORSI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Identificazione delle persone che potrebbero beneficiare della prescrizione della PrEP in quanto a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV	Analizzare i comportamenti o l'esistenza di fattori recenti **(ultimi 3 mesi)** che comportino un rischio di acquisizione dell'infezione da HIV: **a) MSM o TGW** che abbiano almeno una delle seguenti condizioni: ➢ Almeno un rapporto anale senza l'uso del preservativo con partner occasionale HIV-positivo o di sierostato ignoto (storia di uso inconsistente o non uso del condom) ➢ Trattamento di una IST ➢ Precedente PEP ➢ Chemsex **b) Eterosessuali** Uso inconsistente del profilattico **e** rapporti occasionali o con partner a rischio per HIV **e** almeno una delle seguenti condizioni: ➢ Almeno un rapporto anale senza l'uso del preservativo ➢ Trattamento di una IST ➢ Precedente PEP ***NB: per effettuare la valutazione del rischio può essere utilizzato lo score adattato da Smith DK [12]; si veda la tabella sottostante.*** **c) Tossicodipendenti per via iniettiva** con scambio siringhe negli ultimi 6 mesi e in trattamento presso centri specializzati **d) Partner sessuali o iniettivi di persona HIV-positiva viremica**: - Non in terapia (rifiuto, scarsa aderenza); - Inizio terapia, fino a soppressione virologica.	[AII]	[1-9,14-16] [8,9] [17]
Valutazione iniziale della persona con indicazione alla PrEP	• Effettuare un test HIV Ab/Ag (almeno 4° generazione) per escludere la presenza dell'infezione ed una visita con raccolta accurata dell'anamnesi per identificare presenza o storia recente di eventuali segni o sintomi di infezione acuta. • Effettuare HBsAg, HBsAb e HBcAb per valutare lo stato sierologico della persona nei confronti dell'epatite B. • Effettuare una sierologia per epatite C (HCV Ab o Ag) ed epatite A. • Suggerire vaccinazione contro epatite A e HPV. • Effettuare una determinazione della creatinina sierica e calcolare la clearance della creatinina tramite Cockcroft-Gault (CrCl>60 mL/min). • Effettuare un test di gravidanza. • Acquisire l'accettazione dell'aderenza al follow-up clinico. • Effettuare uno screening per IST.	[AII]	[8,9]
Prescrizione della PrEP	• prescrivere TDF/FTC in quantità sufficiente per 1 mese alla prima visita e successivamente per un periodo non superiore a 3 mesi, con il seguente schema: - 1 dose/die OPPURE - solo per gli MSM: "on demand" 2 dosi da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta dose 24 ore dopo. In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una dose/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle due dosi post esposizione.	[AI] [AI]	[1-5] [6,7]

Follow-up della persona in PrEP	• **Dopo 1 mese, ed in seguito ogni 3 mesi:** - Test HIV Ab/Ag - Test di gravidanza (nelle donne che NON stiano tentando un concepimento programmato) - Supporto per la riduzione del rischio sessuale e iniettivo - Counselling per l'aderenza e valutazione degli effetti collaterali (vedi sotto) - Prescrizione di una nuova scorta di farmaco • **Ogni 6 mesi:** - determinazione della creatininemia e stima della clearance (la prima volta al 3° mese, poi ogni 6 mesi) - screening per IST • **Ogni 12 mesi:** - Rivalutazione dei comportamenti e dell'esistenza di fattori che comportino un rischio di acquisizione dell'infezione da HIV e quindi della necessità di continuare ad assumere la PrEP.	[AII]	[1-9]
MSM: Maschi che fanno Sesso con Maschi; IST: Infezioni Sessualmente Trasmesse; PEP: profilassi post-esposizione; PrEP: Profilassi pre-esposizione; SERT: Servizi per le tossicodipendenze. TGW: trans gender women			

Casi particolari	Concepimento in coppie siero discordanti	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	In coppie siero discordanti (uomo HIV positivo, donna HIV negativa), anche nei casi in cui l'uomo HIV positivo sia in soppressione virologica stabile, può essere offerta la PrEP pericoitale alla donna laddove uno o entrambi i partner non riescano ad affrontare con serenità un concepimento per via naturale. Somministrazione pericoitale (limitatamente a quando nei periodi di massima fertilità, non si usa il profilattico): 2 dosi di TDF/FTC al momento del picco estrogenico (massima fertilità) o luteinico (ovulazione), e quindi una terza dose 24 ore dopo. Dal secondo giorno quindi si possono avere rapporti sessuali senza profilattico, assumendo una dose ogni 24 ore fino al termine dei giorni fertili (4 nel caso si identifichi il picco estrogenico, 2 nel caso del picco luteinico) e concludendo con una ultima dose a 24 ore dalla precedente.	[CIII]	[18]

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'aderenza è un elemento essenziale per il successo della PrEP	• Adottare un atteggiamento aperto e non giudicante • Valutare a ogni visita la tollerabilità del regime prescritto • Verificare eventuali interazioni farmacologiche • Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita • Informare sul rischio di acquisizione di IST	[BII]	[3]

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

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. Infection 2016 ; 44: 151-8.
2. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS. 2016;30:1973-83.

3. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Brief Report: Preventing HIV-1 Infection in Women Using Oral Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016:73:606-8.
4. Grant RM, Lama JL, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. New Engl J Med 2010;363:2587-99.
5. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet 2016;387: 53-60.
6. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. N Engl J Med. 2015; 2237–2246.
7. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. AIDS Care. 2016; 28 Suppl 1:48-55.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017: Update - A clinical practice guideline, 2017https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPGL2017_CommentNotice.pdf and http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2016.
10. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. Euro Surveill. 2017;22(42)
11. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-resistant HIV-1 infection despite preexposure prophylaxis. N Engl J Med 2017; 376:501–2.
12. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76:e104-e106.
13. Marcus JL, Hurley LB, Nguyen DP, Silverberg MJ, Volk JE. Redefining Human Immunodeficiency Virus (HIV) Preexposure Prophylaxis Failures. Clin Infect Dis. 2017; 65: 1768-1769.
14. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. Sex Transm Infect 2016; 93: 214-216
15. Puro V, De Carli G, Piselli P, et al. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. AIDS. 2012;26:1581-3.
16. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States.J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 60: 421-7.
17. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;74: 112-116
18. Mabileau G, Schwarzinger M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? Am J Obstet Gynecol 2015;213:341.e1-12.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Criteri per l'offerta

La profilassi post-esposizione (PPE) con ART è ormai parte integrante del complesso di misure disponibili per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV [1].

In generale il rischio di trasmissione di HIV in seguito ad una singola esposizione ad una fonte con infezione accertata è in media dello 0.3-0.5%. Alcune circostanze o fattori ne determinano un aumento, altre una riduzione.
In considerazione della molteplicità dei fattori – legati all'esposizione, alla fonte e all'esposto – che concorrono alla determinazione del rischio nel singolo caso (a titolo esemplificativo, per le esposizioni occupazionali, profondità della lesione, dispositivi di barriera; per le esposizioni sessuali, presenza di sangue, infezioni a trasmissione sessuale -IST, circoncisione), si raccomanda in ogni caso la valutazione di un esperto. In particolare, la probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.
In caso di paziente-fonte in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL nel plasma da almeno 6 mesi e non affetto da IST, la trasmissione di HIV per via sessuale al partner non infetto e a sua volta non affetto da IST è ritenuta altamente improbabile. I risultati pubblicati dello studio osservazionale PARTNER confermano l'assenza di casi di trasmissione in coppie sierodiscordanti che riportassero rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico, nelle quali il partner HIV positivo fosse in terapia e con carica virale inferiore alle 200 copie/mL: il limite superiore di confidenza al 95% (LSC95%) è di 0.3 per 100 anni-coppia di follow-up, di 0.71 limitatamente ai rapporti anali, e di 2.23 per i rapporti anali recettivi con eiaculazione sul totale della popolazione [2]. A questi risultati si aggiungono quelli dello studio osservazionale OPPOSITES ATTRACT che non ha identificato casi di trasmissione in coppie maschili sierodiscordanti (LSC95% di 0.62, 1.16 e 2.79, rispettivamente) [3], e i risultati finali dello studio HPTN 052 che confermano come nessuna trasmissione di HIV si sia verificata in tutto il periodo di studio da partner HIV positivi che fossero in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL [4].
In caso di esposizione occupazionale a sangue di paziente fonte con viremia non rilevabile negli ultimi mesi, la soppressione virologica riflette il livello di virus libero nel sangue periferico [5].

In base a tali considerazioni la PPE non è raccomandata in caso di paziente fonte con viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/mL negli ultimi mesi. Si raccomanda di verificare il livello di HIV-RNA della fonte se riferito e non documentabile, iniziando la PPE in attesa del risultato.

Sempre per quanto riguarda gli individui in ART con soppressione virologica, il ruolo delle IST nell'incrementare il rischio di trasmissione determinando un aumento della viremia è incerto: i dati disponibili suggeriscono che l'effetto medio di

una co-infezione con IST sulla carica virale negli individui in ART sia meno di 1 log_{10} di differenza (0.11 log; intervallo di confidenza al 95% −0.62-0.83), e che sia quindi improbabile una diminuzione dell'efficacia del trattamento come prevenzione. Va comunque evidenziato che non ci sono dati sufficienti per escludere la possibilità che particolari IST rappresentino una minaccia più grande [6]. È comunque sempre opportuno indagare e trattare le IST in entrambi i partner, ove possibile, indipendentemente dal sierostato e dalla carica virale. La PPE rappresenta, infatti, una importante occasione di prevenzione, per la possibilità di proporre l'effettuazione di test di screening per HIV, IST ed epatite, la somministrazione di eventuali terapie e vaccinazioni, e per identificare le persone a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV; per queste persone, la PPE dopo un evento specifico può costituire una porta di accesso alla Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) nel caso in cui si evidenzi un rischio sostanziale di esposizione ricorrente ad HIV sulla base dei comportamenti sessuali o iniettivi riferiti [7].

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

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE	RISCHIO MEDIO (IC 95%) o MEDIANO (%; INTERVALLO) PER SINGOLA ESPOSIZIONE AD HIV ACCERTATO	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Occupazionale			
Puntura con ago usato in vena o arteria. Lesione profonda con ago non usato in vena o arteria, o tagliente solido, visibilmente contaminati da sangue.	• HIV+ con viremia rilevabile; • HIV non noto, in attesa del risultato; • HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); • Che rifiuta di sottoporsi a test.	• 0.25% (IC 95% 0.12-0.47) • Il rischio può aumentare fino a 10 volte a seconda dell'inoculo e della contagiosità della fonte.	[5,8,9,10] [10]
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	• HIV+ con viremia rilevabile.	• 0.09% (IC 95% 0.006-0.50)	[5,8]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi modalità.	• Colture, sospensioni concentrate di HIV.		[11-12]
Non occupazionale			
Rapporto recettivo anale con o senza eiaculazione interna.	• HIV+ con viremia rilevabile; • HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); • Violenza sessuale.	• Anale con eiaculazione interna: 1.43 (0.042–3.0%) • Anale senza eiaculazione interna: 0.65% (IC 95% 0.15–1.53)	[13] [13]
Rapporto recettivo vaginale con o senza eiaculazione interna, orale (fare una fellatio) con eiaculazione interna.	• HIV+ con viremia rilevabile; • HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); • Violenza sessuale.	• Vaginale con eiaculazione interna: 0.1 (0.004–0.32%) • Vaginale senza eiaculazione interna: NA Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di terapia) • IST ulcerativa: 0·0041 • Non IST ulcerativa: 0·0011 • RNA<1700 cp/mL: 0·0001 • RNA>38500 cp/mL: 0·0023 • +log_{10} RNA: RR 2.89 Fattori relativi all'esposta HIV- • IST -HSV2: RR 2.14 • IST -*T. vaginalis*: RR 2.57 • IST ulcerativa: RR 2.65 • cervicite, vaginite: RR 3.63 • Orale: 0.02 (0–0.04%)	[13] [13] [3, 14] [15] [15] [13]
Rapporto insertivo anale o vaginale.	• HIV+ con viremia rilevabile.	• Anale 0.06 (0.06–0.065%) Fattori relativi all'esposto HIV- • Circonciso: 0.11% (IC 95% 0.02–0.24) • Non circonciso: 0.62% (IC 95% 0.07–1.68) • Vaginale 0.082 (0.011–0.38%) Fattori relativi all'esposto HIV- • Circonciso: RR 0.53 Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di	[13] [13] [15] [3, 14]

		terapia) • IST ulcerativa: 0·0041 • Non IST ulcerativa: 0·0011 • RNA<1.700 cp/mL: 0·0001 • RNA>38.500 cp/mL: 0·0023 • +$\log_{10}$ RNA: RR 2.89	[15]
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di sostanze stupefacenti.	• A prescindere dallo stato sierologico della fonte.	• 0.8 (0.63-2.4%)	[16]
NB: Le probabilità di infezione per esposizione sessuale si riferiscono a rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico; si assume che le probabilità in seguito a protezione inefficace (rottura, scivolamento del preservativo) siano simili.			

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

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

Scelta del trattamento

Qualsiasi ART raccomandata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV, che escluda la nevirapina e l'abacavir (HLAB5701*), può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. In caso di esposizione a persona con infezione non controllata, devono essere prese in considerazione l'anamnesi terapeutica (storia farmacologica, resistenze) e la storia clinica dell'esposto (i.e. la presenza di altre infezioni suscettibili di rispondere a ART quali HBV). Nella scelta di una terapia empirica, non essendoci dati che indichino una superiorità di un trattamento di PPE rispetto ad un altro in termini di capacità di bloccare la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, vanno privilegiate le combinazioni con buona tollerabilità, più maneggevoli e con scarse interazioni farmacologiche, per favorire il completamento della terapia. Dai dati derivanti dal Registro Italiano di Profilassi Post-Esposizione e da studi e trial clinici di confronto, le combinazioni meglio tollerate, con la minore frequenza di effetti collaterali e di interruzioni, risultano quelle TDF/FTC con inibitori della integrasi, TDF/FTC+RAL, e TDF/FTC/EVG/COBI o TDF/FTC+DTG (Tab. 1), che hanno in più il vantaggio della monosomministrazione quotidiana, e nel caso di DTG l'elevata barriera genetica [17-20]; in alternativa, è stata rilevata una buona tollerabilità anche per TDF/FTC+DRV/r [21] e TDF/FTC/RPV [22].

Tabella 1 - Tasso di completamento di PPE

REGIME (28 GIORNI)	STUDIO	PERSONE ARRUOLATE	TIPO DI ESPOSIZIONE	INTERRUZIONI PER EFFETTI COLLATERALI	COMPLETAMENTO
TDF/FTC+DRV/RTV	Fätkenheuer et al., 2016 IRAPEP, 2017	155 45	Occupazionale e non Occupazionale e non	0.6% Nessuna	93.5% (68% dei quali con effetti collaterali) 97.8%(31.1% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC/RPV	Foster et al., 2015	100	Sessuale	1%	92% (88% dei quali con effetti collaterali clinici, 56% con alterazioni ematochimiche)
TDF/FTC+RAL	Mayer et al., 2012 IRAPEP, 2017	100 556	Sessuale Occupazionale e non	Nessuna 1.3%	84% 95.5%(18% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC/EVG/COBI	IRAPEP, 2017 Mayer et al., 2017 Inciarte et al., 2017	121 100 119	Occupazionale e non Sessuale Sessuale	Nessuna 4% 0.8%	100% (10.7% dei quali con effetti collaterali) 83% 85%
TDF/FTC+DTG	Carr et al., 2017	100	Sessuale	1%	90%

INDICAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48.	[AII]	[23]
Le persone esposte che hanno intrapreso la PPE dovranno essere valutate da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio.	[AIII]	
Nel counselling vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione, inclusa la contagiosità della fonte (cART, viremia, IST, ecc.) se disponibile, al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione e favorire la decisione consapevole (consenso informato) di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.	[AIII]	
In caso di fonte disponibile di sierostato ignoto, condurre un'indagine epidemiologica mirata ed effettuare il test HIV previo consenso; il risultato deve essere disponibile prontamente, ricorrendo eventualmente a test rapidi. Ove questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita per rivalutare il rischio, acquisito il risultato del test della fonte.	[AIII]	[24]
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]	[25]
Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto.	[AIII]	
Per la diagnosi della fonte sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il	[AII]	[26]

ricorso routinario a tecniche biomolecolari (RNA e DNA) ai fini dell'accertamento.		
In caso di fonte con infezione da HIV, l'esecuzione ad hoc dei test di resistenza agli antiretrovirali non è raccomandata.	[AIII]	
Esami di base e controlli per l'esposto		
L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV (preferibili i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo, non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari); test per altre patologie (esposizioni occupazionali o parenterali: epatite B e C; esposizioni sessuali: epatite A, B, C, lue, altre IST) come appropriato; è consigliabile prelevare un campione di sangue e conservarlo per eventuali accertamenti successivi.	[AIII]	
Durante il counseling iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, sintomi riferibili all'infezione da HIV, comportamenti a rischio riportati dall'esposto.	[AIII]	
La PPE non dovrebbe essere somministrata a chi rifiuta l'esecuzione del test sierologico iniziale.	[BIII]	
Nel caso in cui l'esposto risulti HIV positivo a tempo zero, la prosecuzione della terapia iniziata va valutata in base allo stadio di infezione risultante dal suo stato clinico e viroimmunologico.	[AIII]	
L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β-HCG.	[AIII]	
Effettuare una visita al basale, da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza. Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita, valutando la tollerabilità del regime prescritto ed eventuali interazioni farmacologiche.	[BII]	[27]
Concordare con l'esposto la cadenza dei controlli successivi, incluse le modalità per ricontattarlo se non dovesse presentarsi. L'esposto va attivamente richiamato per completare i controlli sierologici.	[AII]	[28]
Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile.	[BIII]	
Una visita di controllo clinico deve essere effettuata al termine della PPE, completata o meno, e al termine dei controlli sierologici.	[AIII]	
I controlli sierologici definitivi per accertare o escludere l'infezione da HIV devono essere effettuati a 45 giorni dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 3 mesi se viene utilizzato un test anticorpale.	[AI]	[29-30]
L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni ematochimiche indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto.	[AII]	
Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto.	[AII]	[26]
Ogni occasione di contatto dell'esposto con la struttura deve essere utilizzata per rinforzare i messaggi preventivi.	[AIII]	
Regimi di profilassi		
La PPE va intrapresa con un regime di combinazione a tre farmaci e proseguita per 28 giorni.	[AIII]	
La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; nelle donne in gravidanza o progetto di prole o per le quali l'esposizione comporti la possibilità di concepimento è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità).	[AII]	[31]
In caso di contraccezione post-coitale, evitare regimi contenenti efavirenz o IP/r; sono indicati raltegravir o dolutegravir per non interferenza con i livelli di levonorgestrel o di ulipristal	[AII]	[32]
Regimi consigliati		
2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi)°; ° raccomandato se uso di contraccezione post-coitale, e indicato in caso di inizio tardivo della PPE. Preferibile in termini di tollerabilità	[AII]	[17-20,32-33]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. Nature 2010; 464:217-23.
2. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016; 316:171-81.
3. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017; 74: 112-116.
4. Bavinton B, Grinsztejn B, Phanuphak N, et al. HIV treatment prevents HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science, Paris, abstract no TUAC0506LB, July 2017.
5. Expert Advisory Group on AIDS. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load (December 2013); e Minutes of discussion. Disponibili su: https://www.gov.uk/government/groups/expert-advisory-group-on-aids#minutes;
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/275060/EAGA_advice_on_PEP_after_exposure_to_UD_source_Dec13.pdf
6. Champredon D, Bellan SE, Delva W, et al. The effect of sexually transmitted co-infections on HIV viral load amongst individuals on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases 2015; 15:249
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV -- United States, 2016. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf.
8. 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.
9. Joyce MP, Kuhar D, Brooks JT. Notes from the field: occupationally acquired HIV infection among health care workers - United States, 1985-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 63:1245-6.
10. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med 1997; 337: 1485-90.
11. Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, Petrosillo N. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. Clin Infect Dis 1999; 28: 365-83.
12. Alteri C, Soria A, Bertoli A, et al. HIV-1 Laboratory Contagion During Recombination Procedures With Defective Constructs. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 18LB, 2016.
13. 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.
14. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. Lancet 2001; 357:1149-53.

15. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1–serodiscordant couples. J Infect Dis 2012; 205:358–65.
16. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2006;20: 805-12.
17. De Carli G, Schifano E, Agresta A, et al. Adverse effects and associated treatment discontinuation of antiretroviral regimens used in HIV Post-Exposure Prophylaxis. 9th Italian Conference on AIDS and Antiviral Research, Siena, abstract no OC59, June 2017.
18. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, et al. Optimal HIV postexposure prophylaxis regimen completion with single tablet daily elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with more frequent dosing regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75: 535–539.
19. Inciarte A, Leal L, Gonzáles E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxisJ Antimicrob Chemother 2017; 72: 2857–2861.
20. McAllister JW, Towns JM, Mcnulty A, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. AIDS. 2017;31:1291-1295.
21. Fätkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. HIV Med. 2016;17: 453-9.
22. Foster R, McAllister J, Read TR, et al. Single-tablet emtricitabine-rilpivirine-tenofovir as HIV post-exposure prophylaxis in men who have sex with men. Clin Infect Dis 2015; 61: 1336-41.
23. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339:1409-14.
24. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to Human Immunodeficiency Virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34:875-892
25. Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. AIDS 2002; 16:1171-6.
26. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 489-94.
27. Kijak GH, Kim JH. Timing, adherence, resistance... and persistence? New insight into the mechanisms of failure of HIV-1 post exposure prophylaxis. J Infect Dis. 2013; 208:1542-4.
28. 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.
29. Li H, Blair L, Chen Y, et al. Molecular mechanisms of HIV type 1 prophylaxis failure revealed by single-genome sequencing. J Infect Dis 2013; 208:1598–603.
30. Gaines H, Albert J, Axelsson M, et al. Six-week follow-up after HIV-1 exposure: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. Infect Dis (Lond). 2016;48:93-8.
31. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2011.
32. 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.
33. Marsden MD, Krogstad PA, Zack JA. Virological evidence supporting the use of raltegravir in HIV post-exposure prophylaxis regimens. Antivir Ther 2012; 17:1375-9.

TRAPIANTI

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

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

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

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 del maggior numero possibile di pazienti idonei presso i Centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV e che sono stati autorizzati dal CNT.

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

CRITERI GENERALI
- 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 comorbosità. - 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 CD4+.
- HIV.-RNA
- Se disponibile (anche storico) test di resistenza, per proteasi, transcrittasi inversa, integrasi
- Se disponibile tropismo
- Linee terapeutiche e farmaci ART impiegati

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 il Consenso informato.
3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente > 100 cellule/µL.
4. Pazienti in ART, senza precedenti infezioni opportunistiche "*AIDS defining*" con conta dei CD4+ >100 cellule/µL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile (HIV-RNA <50 copie/mL) 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, per conta di CD4+ e HIV-RNA, a cura del centro che ha in carico il paziente, con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa.

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

- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di CD4+ circolanti, stabilmente ≥ 200 cellule/µL.
- Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei CD4+ ≥ 200 cellule/µL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista.

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

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione.
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, ecc.).
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale.
4. Storia di neoplasia (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 un oncologo).

In caso di attenta osservanza delle indicazioni fornite in precedenza, il paziente con indicazione trapiantologica dovrebbe essere *tempestivamente* riferito a uno dei centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV. L'elenco aggiornato delle Istituzioni attivamente reclutanti i candidati HIV (per organo da trapiantare) è reperibile presso il sito del Centro Nazionale Trapianti (http://www.trapianti.salute.gov.it/) che si occupa anche di monitorare e diffondere i dati dell'attività trapiantologica HIV in termini di volumi di prestazioni e relativa performance. A seguito della valutazione diretta preliminare presso il Centro trapianto, e una volta ottenuto il via libera di competenza, il paziente potrà essere inserito nell'iter clinico-strumentale più appropriato per il tipo di organo da trapiantare; tale iter potrà essere convenientemente ripartito fra Centro inviante e Centro trapianto, secondo un protocollo e una tempistica opportunamente condivisi. Relativamente al trapianto di fegato, si riporta di seguito l'elenco degli esami clinici, strumentali e bioumorali indispensabili per procedere all'effettivo inserimento del paziente nella lista di attesa (Tab. 4a e 4b).

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

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

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

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE PRE-TRAPIANTO DEI CANDIDATI
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 o dental scan. - Rx rachide L-S. - Mammografia, PAP test, eco pelvi e visita ginecologica (se candidata di sesso femminile). - Scintigrafia ossea (in caso di epatocarcinoma entro i criteri di Milano).
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. - Visita infettivologica.

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

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

Nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente ridefinito e incrementato di numero i criteri secondo i quali è possibile selezionare i pazienti per i quali la terapia è indicata, appropriata e rimborsata; fra questi 11 criteri, 4 riguardano specificamente i pazienti candidati o sottoposti a trapianto di organo solido (e di midollo):
Criterio 2: Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Criterio 5: In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
Criterio 6: Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione.
Criterio 11: Epatite cronica nel paziente in lista d'attesa per trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo.

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

Trapianto di rene da donatore HIV+ a ricevente HIV+

La possibilità di utilizzare organi da donatori con infezione da HIV per riceventi HIV+ rappresenta un'opportunità per incrementare il numero di organi disponibili e, dopo le iniziali esperienze del Sud Africa, anche in USA e in Europa sono

stati effettuati alcuni trapianti utilizzando organi prelevati da donatori HIV+ [2]. Il Centro Nazionale Trapianti ha elaborato un protocollo, presentato alla riunione congiunta delle sezioni L ed M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute il 3.5.2017, che ha consentito la variazione del decreto che vietava l'utilizzo degli organi da donatori con infezione da HIV. Il decreto è al momento della stesura del presente testo alla firma del Ministro, ma nel frattempo, acquisito il parere dell'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute, il Direttore del Centro Nazionale Trapianti ha emesso un decreto grazie al quale sono già stati effettuati nel nostro paese 5 trapianti d'organo (3 di rene e 2 di fegato) da 3 donatori con infezione da HIV che rispondevano ai criteri previsti dal protocollo di seguito riportato.

CRITERI AGGIUNTIVI DI ELEGGIBILITÀ DEL DONATORE DECEDUTO CON INFEZIONE DA HIV
• Storia conosciuta di infezione da HIV. • Se in ART, disponibilità degli schemi terapeutici effettuati. • Nessuna evidenza di patologie opportunistiche e/o neoplasie correlate all'infezione da HIV in atto. • Idoneità dell'organo documentata istologicamente. • Possibilità da parte dell'equipe infettivologica di individuare un adeguato regime di ART da iniziare nel ricevente, sulla base della storia clinica e farmacologica. del donatore e del ricevente, assicurando che tale regime sarà tollerato, efficace e sicuro. • Carica virale e conta CD4 +: nessuna restrizione a priori.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016).
2. Calmy A, van Delden C, Giostra E, Junet C, Rubbia Brandt L, Yerly S, Chave JP, Samer C, Elkrief L, Vionnet J, Berney T; Swiss HIV and Swiss Transplant Cohort Studies. HIV-Positive-to-HIV-Positive Liver Transplantation. Am J Transplant. 2016;16:2473-8.
3. Grossi PA. Risk Assessment for HIV+ Organ Donors: Is the CD4 T Cell Count a Marker of Increased Risk of Transmissible Diseases? Transplantation. 2017;101:684-685.

VACCINAZIONI

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

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. È ben noto come l'attivazione dei linfociti CD4+ li renda più suscettibili all'infezione da parte di HIV e ne favorisca la replicazione, anche a seguito di uno stimolo vaccinale [2]. In realtà, proprio per il carattere transitorio dell'immuno-stimolazione da vaccino e per l'efficacia attuale dei regimi antiretrovirali, questo inconveniente sembra molto contenuto. È stato dimostrato che la vaccinazione anti-influenzale può condizionare un incremento di HIV-RNA plasmatico 1-3 settimane dopo la stessa [3-5], in un caso almeno è stata documentata l'insorgenza di nuove mutazioni [6]. Inoltre, l'incremento della viremia potrebbe condizionare un aumentato rischio di trasmissione, sia per via sessuale, sia di tipo materno-fetale. È evidente come questi pericoli siano molto limitati da una concomitante, efficace e ininterrotta terapia antiretrovirale.
Il secondo aspetto è relativo ai problemi connessi all'uso di vaccini vivi o attenuati in soggetti con bassa conta di linfociti CD4+: 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 deve postporre la vaccinazione o attendere il modificarsi della condizione clinica.

Un problema particolare può essere rappresentato dalla vaccinazione con virus vivi di persone a stretto contatto con pazienti HIV positivi con una conta di CD4+ < 200 cellule/µL: la possibile trasmissione ai pazienti rappresenta un reale pericolo dopo la somministrazione di vaccini vivi contro poliomielite e vaiolo (vaccini che non sono in commercio e in uso in Italia). Se il contatto vaccinato contro la varicella sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato che il paziente HIV positivo sia trattato con acyclovir. Si suggerisce, inoltre, di evitare il contatto con le feci di bambini vaccinati contro rotavirus per almeno 14 giorni, in particolare dopo la prima dose di vaccino. In ogni caso le persone che hanno stretti contatti con i bambini vaccinati di recente devono essere invitati ad una attenta igiene personale (lavaggio delle mani).
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 occorre adottare gli adeguati intervalli temporali per coloro che hanno ricevuto prodotti contenenti anticorpi che ne potrebbero limitare l'efficacia [84].

Vaccinazioni nell'adulto con infezione da HIV

Tabella 1 - Principali vaccinazioni raccomandate.

VACCINO	• INDICAZIONE • RAZIONALE	POSOLOGIA: A = PRIMO CICLO; B = RICHIAMI/RIVACCINAZIONI	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Pneumococco	• Tutti. • Più alta frequenza e severità della malattia invasiva.	A: almeno 1 dose di PCV + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV 23, somministrare PCV a distanza di 1 anno. B: una dose di PPV 23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.		[7-15; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in tutti i soggetti con infezione da HIV con ≥200 CD4+ cellule/µL* **[AII]**. *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 dovrebbe essere considerata trascorsi almeno 5 anni* **[BII]**. *Quest'ultima indicazione si riferisce al solo vaccino polisaccaridico (PPV 23) non essendo noto, al momento, se PCV necessita di dosi aggiuntive o di richiami in quanto gli studi sono ancora in corso.*			
Influenza	• Tutti. • Maggior durata e severità clinica.	A: dose singola. B: rivaccinazioni annuali.	Somministrare preferibilmente lo split quadrivalente o le formulazioni trivalenti ad immunogenicità potenziata (vaccino adiuvato con MF59 dai 65 anni o intradermico 15 *µg* dai 60 anni di età). Uno studio pubblicato nel 2013 ha evidenziato una maggiore immunogenicità a seguito dell'utilizzo di alti dosaggi di antigene (60 *µg*).	[7-13; 16-18; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione si è dimostrata efficace nel prevenire i casi di influenza con conferma di laboratorio, in particolare nei pazienti HIV con conta linfocitaria di CD4+ ≥ 100 cellule/µL. Inoltre, altri studi evidenziano una riduzione degli eventi clinici associati a questa infezione* **[AI]**. *La vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata in tutti i pazienti con infezione da HIV* **[AIII].**			
Epatite B	• Tutti (se suscettibili all'infezione). • Modalità di trasmissione condivisa con l'HIV; accelerazione della malattia epatica; maggior tendenza alla cronicizzazione.	A: schema a tre o a quatto dosi B: rivaccinare i "non responders" (HBsAb < 10 IU/L), preferibilmente, una volta che la conta dei CD4+ sia > 500 cellule/*µL* impiegando dosaggi aumentati. B: dosi booster	Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi). Molti pazienti unicamente HBcAb+ non sono immuni e devono quindi essere vaccinati. Misurare il titolo anticorpale dopo 4-8 settimane dal termine del ciclo base e successivamente ogni 1-2 anni.	[7-13; 19-20; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione anti-HBV è raccomandata a tutte le persone HIV positive suscettibili all'infezione da questo agente virale* **[AI]**. *Il ciclo a 3 dosi con dosaggi aumentati (doppia dose)* **[AI]** *così come la schedula di somministrazione a 4 dosi (0, 1, 2, 6 mesi) sempre con dosaggi doppi* **[BI]** *si sono dimostrati più immunogeni rispetto al ciclo standard. In caso di risposta anticorpale insoddisfacente è possibile rivaccinare (ciclo completo se HBsAb <10 IU/L; una dose di rinforzo se HBsAb ≥10 < 100 IU/L)* **[BII]**. *I pazienti HBcAb+ e HBV DNA negativi, che non presentano risposta anamnestica ad una dose di vaccino (HBsAb <10 IU/L), devono essere completamente vaccinati* **[BII].** *È da considerare l'uso del vaccino combinato anti-HBV e anti-HAV per ragioni di praticità, costo e migliorata risposta immunitaria* **[CIII].** *La BHIVA raccomanda la somministrazione di richiami se il titolo anticorpale (HBsAb) scende al di*			

	sotto di 10 IU/L.			
Epatite A	• Per le persone con infezione da HIV suscettibili in presenza di fattori di rischio quali: viaggi in aree endemiche, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, epatopatici cronici, emofilici, infetti da HBV e/o HCV, ecc.	A: due dosi (0, 6-12 mesi) B: richiami al momento non previsti.	Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi). La vaccinazione può anche essere considerata per profilassi post-esposizione	[7-13; 21-22; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione contro HAV è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi con fattori di rischio per questa infezione* **[AII].** *La BHIVA raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo ogni 10 anni, se il fattore di rischio permane.*			
Papilloma virus umano (HPV)	• Tutti, come previsto dalle schede tecniche, tenendo conto che la somministrazione in età precoce è più efficace. • Rischio condiviso con l'HIV di contrarre l'infezione e più alta percentuale, in presenza di HIV, dei relativi tumori.	A: tre dosi. B: al momento, non previsti.	Il vaccino 9-valente è da preferire alle altre formulazioni. I dati di sicurezza, immunogenicità ed efficacia sono disponibili in donne e uomini di età ≤ 27 anni non infetti, ma non in persone con risposta immunitaria ridotta.	[7-13; 23-24; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*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 è raccomandata, in base agli studi e per le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate nelle persone con infezione da HIV fino a 26 anni, preferibilmente con i vaccini 4valente o 9valente* **[AIII]** *e può essere presa in considerazione anche in persone di età superiore valutando attentamente i rischi e i potenziali benefici* **[BIII].**			
Meningococco	• Tutti • Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. Studi recenti indicano che anche le persone con infezione da HIV hanno un rischio aumentato di malattia invasiva.	A: 2 dosi di MenACWY coniugato distanziate di 8-12 settimane. 2 dosi di 4CMenB distanziate di almeno un mese. La possibilità di co-somministrare MenACWY e 4CMenB è in fase di studio. Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene possibile la co-somministrazione nei casi in cui un ritardo potrebbe comportare la mancata protezione della persona a rischio. Altrimenti somministrare alternativamente MenACWY e 4CMenB. B: MenACWY, non di routine. CDC (USA) (e altri) raccomandano richiami ogni 5 anni di MenACWY per le persone con fattori di rischio che permangono nel tempo, fra i quali la positività all'HIV. B: 4CMenB, non stabilito. È in fase di registrazione un altro vaccino antimeningococco B (MenB-FHbp).	Almeno uno studio ha evidenziato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino Men ACWY coniugato in giovani adulti con infezione da HIV. Nella popolazione generale gli studi con MenACWY e 4CMenB (vedere gli RCP dei singoli vaccini) sono, per lo più, limitati alle fasce d'età fino a 65 anni o inferiori. Tuttavia, in base alle pur contenute evidenze e all'opinione degli esperti il loro utilizzo è considerato appropriato anche in persone di età superiori a quelle indicate nelle schede tecniche.	[7-9; 11-12; 25-26; 78; 82]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*A tutte le persone HIV+ è raccomandata la vaccinazione con vaccino quadrivalente coniugato antimeningococco A, C, Y, W135 (MenACWY)* **[AII]** *e la vaccinazione con vaccino ricombinante antimeningococco B (4CMenB)* **[AIII].** *Possono essere considerati richiami ogni 5 anni con MenACWY in persone HIV+ per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo* **[BII]**.			
Tubercolosi (BCG)	• Non raccomandato.		Problemi di sicurezza e mancanza di dati di efficacia.	[7; 9; 27]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*Sia per ragioni di sicurezza sia per una sostanziale mancanza di dati sull'efficacia la vaccinazione con BCG non è raccomandata nell'adulto HIV positivo* **[AII]**.			
Febbre gialla	• Per coloro che viaggiano in aree endemiche o in Paesi dove sussiste l'obbligo di vaccinazione, solo se asintomatici e con T CD4+ >	A: singola dose. B: L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccomanda di attenersi alle raccomandazioni dei CDC che prevedono un eventuale	Vaccino a virus vivo attenuato.	[7; 9; 28-29]

	200 cellule/µL o > 15%; da evitare > 60 anni.	richiamo alle persone appartenenti a categorie a rischio (ad es. persone con infezione da HIV, persone sottoposte a trapianto, ecc.), previa valutazione medica. Sempre secondo l'ISS, tale raccomandazione andrebbe estesa a tutti coloro i quali si rechino in zone ad alto rischio di trasmissione.		
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*Per coloro con buona quota linfocitaria è possibile proporre la vaccinazione contro questo virus* **[BIII]**.			
Febbre tifoide	• Per coloro che viaggiano in aree a rischio. • Documentato un aumento del rischio di infezione, di batteriemia, di comparsa di resistenza antibiotica, di ricadute e infezioni persistenti.	A: dose singola. B: rivaccinazione ogni 2-3 anni, se persiste il rischio di esposizione.	Utilizzare il vaccino iniettabile.	[7; 9]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*Il vaccino iniettabile che contiene il polisaccaride capsulare purificato (ViCPS) è da preferire a quello orale contenente un ceppo vivo attenuato di Salmonella typhi (Ty21a)* **[BIII]**. *La risposta immune in soggetti HIV con CD4+ < 200 cellule/µL è poco soddisfacente offrendo dunque una minor protezione e richiedendo rivaccinazioni più ravvicinate rispetto alla popolazione normoergica* **[CIII]**.			

ALTRE VACCINAZIONI

- **Vaccini inattivati**

Emofilo b
È documentato un rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae*. È disponibile un vaccino solo nei confronti del *H. influenzae* di tipo b. Nell'adulto con infezione da HIV, senza altri fattori di rischio, è indicata una singola dose di questo vaccino. Come per altri vaccini, l'immunogenicità varia con lo stadio dell'infezione e il numero di cellule T CD4+ per µL. Non ci sono dati sull'efficacia clinica della vaccinazione in questa popolazione **[AIII].** [7-13].

Tetano, difterite, pertosse
Non si conosce se HIV modifica la storia naturale del tetano e della difterite; non vi è evidenza di un rischio aumentato di pertosse nelle persone con infezione da HIV.
È dimostrata l'immunogenicità del tossoide tetanico anche se la risposta anticorpale è ridotta rispetto alle persone HIV negative; i dati sono limitati per il tossoide difterico. Per il vaccino della pertosse non ci sono dati conclusivi di efficacia negli adulti HIV+.
Le indicazioni sull'uso di T (tetano), dT (difterite-tetano adulti), dTap (difterite-tetano e pertosse acellulare adulti) sono le stesse della popolazione adulta HIV negativa. [7-9; 10-12; 78].

TBE
Non si conosce se HIV modifica la storia naturale dell'encefalite da zecche.
È dimostrata l'immunogenicità del vaccino anche se la risposta anticorpale può essere ridotta rispetto alle persone HIV negative. La vaccinazione e i richiami vanno riservati alle persone esposte in aree endemiche-epidemiche **[AII]**. Non si conosce l'efficacia della schedula rapida di immunizzazione, pertanto, questa modalità di somministrazione andrebbe riservata alle situazioni di effettiva urgenza **[AIII]**. [7]

- **Vaccini vivi attenuati**:

Per il **Morbillo** e la **Varicella**, nelle persone HIV sono documentati un rischio aumentato di quadri clinici più impegnativi e un aumentato rischio di complicanze (polmonite, encefalite). Non ci sono evidenze che **rosolia** e **parotite epidemica** abbiamo un'evoluzione più grave nelle persone con infezione da HIV. [7; 9]
Pertanto:

- Vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia: raccomandate due dosi a distanza di almeno 1 mese in soggetti adulti con infezione da HIV suscettibili a queste malattie, con T CD4+ ≥ 200 cellule/µL, preferibilmente in terapia antiretrovirale **[AII]** [7-12; 78].
- Vaccinazione antivaricella: raccomandate due dosi a distanza di almeno un mese l'una dall'altra (BHIVA e CDC consigliano un intervallo fra la prima e la seconda dose di 13 settimane), in soggetti adulti con infezione da HIV suscettibili a questa malattia, con T CD4+ ≥ 200 cellule/µL, preferibilmente in terapia antiretrovirale **[BIII]** [7-12; 78].
- È controindicato l'utilizzo del vaccino quadrivalente combinato (morbillo, parotite, rosolia, varicella-MPRV) in persone con deficit grave del sistema immunitario. Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA nel riesame del 2013 sull'uso dei vaccini monovalenti e multivalenti antimorbillo, parotite, rosolia e/o varicella durante la gravidanza e in pazienti con deficit del sistema immunitario conclude che la vaccinazione MPRV può essere presa in considerazione in pazienti con deficit meno gravi del sistema immunitario, se i benefici superano i rischi [85].

- **Vaccini vivi attenuati e inattivati**:

Polio
Il vaccino vivo attenuato (OPV) è controindicato. Quando indicato va somministrato il vaccino inattivato (IPV). **[BII]** [7-13].

Per l'**Herpes Zoster** è documentata una maggior frequenza di episodi. L'incidenza è aumentata nelle persone HIV+, anche se in terapia antiretrovirale.
Uno studio ha evidenziato che il vaccino vivo attenuato è sicuro e immunogeno in pazienti con infezione da HIV+ con conta dei CD4+ > 200 cellule/µL, tuttavia le indicazioni delle diverse LG internazionali non sono concordi nell'indicarne l'uso nelle persone HIV+ [7; 11-12; 30].
Recentemente il Canada e gli Stati Uniti hanno approvato l'uso di un vaccino inattivato, ricombinante adiuvato, per la prevenzione dell'Herpes Zoster nelle persone di ≥ 50 anni. I dati al momento disponibili non consentono di valutarne l'uso nelle persone con infezione da HIV [31]. Tale vaccino è di prossima autorizzazione anche in Italia.

Vaccinazioni nel bambino

- Il *calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente ai bambini (vedi Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV), approvato con* Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017. (G.U. Serie Generale n.41 del 18.02.2017) è il riferimento anche in questa situazione.

- I bambini con infezione da HIV sono a più alto rischio di infezioni prevenibili mediante vaccinazione rispetto a bambini HIV negativi [32, 33].
- La immunogenicità e la durata della risposta immunologica dovute alla vaccinazione non sono sempre ben definiti [1] ed è più difficile raggiungere una protezione adeguata e prolungata verso infezioni gravi [1].

Tabella 2 - Vaccinazioni raccomandate nel bambino HIV+.

VACCINO	• INDICAZIONE • RAZIONALE	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Difterite Tetano Pertosse acellulare (DTPa), Polio, *H. influenzae* tipo b (Hib), Epatite B	• Tutti. • Rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae*.	• Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. • Obbligatorio per anti-polio l'utilizzo del vaccino inattivato. • Potrebbe essere necessario un monitoraggio del titolo anticorpale anti-tetanico e anti HBs per valutare la necessità di dosi vaccinali aggiuntive.	[34; 39-48; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*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* **[AII].** *Per la vaccinazione anti-polio è obbligatorio l'uso del vaccino inattivato*, peraltro l'unico attualmente reperibile in Italia.		
Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR) e Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MPRV)	• Solo se con conta percentuale dei CD4+ ≥ 15-25% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >*200* cellule/*µL*. • i bambini con infezione da HIV hanno un'aumentata mortalità dovuta a morbillo.	• Il vaccino anti-morbillo, parotite e rosolia è a virus vivi attenuati. • Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. • La vaccinazione contro il morbillo può essere eseguita anche per proflassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti entro 72 ore dal contatto.	[39; 49-53; 78; 83; 85]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione contro il morbillo è raccomandata in tutti i bambini con infezione da HIV che abbiano raggiunto una conta di* CD4+ *>200 cellule/µL o una quota ≥ 15-25% utilizzando la schedula vaccinale per la popolazione generale* **[AII].** *I familiari che convivono con persone con HIV dovrebbero essere vaccinati per il morbillo se non immuni* **[BIII].** *Il Position Paper del WHO raccomanda in alcuni casi la rivaccinazione con una dose supplementare.* *Il PNPV 2017-19 prevede, a partire dall'anno 2017, l'offerta attiva e gratuita per tutti i bambini a 24 mesi e a 5-6 anni della vaccinazione contro la varicella. Questa può essere somministrata separatamente come vaccino monovalente ma è consigliato l'uso del vaccino quadrivalente MPRV.* *Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA ha effettuato un riesame dell'uso dei vaccini monovalenti e multivalenti antimorbillo, parotite, rosolia e/o varicella (MPRV) durante la gravidanza e in pazienti con deficit del sistema immunitario ed è giunto alla conclusione che la vaccinazione MPRV può essere presa in considerazione in pazienti con deficit meno gravi del sistema immunitario, se i benefici superano i rischi. In particolare nei bambini infetti da HIV, la vaccinazione è controindicata in caso di percentuali di CD4+ età-specifiche inferiori al 25% al di sotto dei 12 mesi, inferiori al 20% tra 12 e 35 mesi o inferiori al 15% tra 36 e 59 mesi.*		
Varicella	• Solo se con conta percentuale dei linfociti T CD4+ ≥ 15-25% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >200 cellule/*µL*. • In bambini HIV positivi l'infezione da varicella può dare manifestazioni cliniche più severe, una durata della malattia prolungata e rischio di complicanze piu elevato.	• Vaccino a virus vivo attenutato. • Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. • La vaccinazione può essere eseguita anche per proflassi post-esposizione, in soggetti suscettibili esposti a varicella entro 3-5 giorni dal contatto. • Se la vaccinazione non è praticabile, è raccomandata quella delle persone suscettibili conviventi.	[66-69; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione antivaricella può essere effettuata in bambini HIV positivi con adeguati livelli di linfociti T CD4+* **[BII]**. *Bassi livelli di linfociti T CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino antivaricella.*		
Influenza	• Età > 6 mesi. • Aumento complicanze severe in individui ad alto rischio con aumento significativo della morbidità, ospedalizzazione e mortalità.	• Utilizzare vaccini inattivati. • Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione in accordo con le indicazioni nazionali. • Dopo i 3 anni è preferibile l'uso del vaccino split quadrivalente (2 virus A e 2 virus B) • Possibile risposta immune inferiore.	[54-57; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*In corso di infezione da HIV si può avere una risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale inferiore rispetto quella di bambini HIV negativi. Tuttavia la vaccinazione antinfluenzale deve essere effettuata nei bambini HIV positivi di età > 6 mesi, secondo i tempi e le dosi stabilite a livello nazionale* **[AII].** *Anche in questo caso si consiglia la vaccinazione ai familiari.*		
Pneumococco	• Tutti. • I bambini con infezione da HIV hanno un rischio elevato di malattia pneumococcica	• Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione di PCV, come da indicazioni nazionali.	[58-60; 78]

	invasiva se comparati a bambini non infetti.	• Somministrare una dose di PPV23, dopo almeno 8 settimane dalla dose più recente di PCV, in soggetti di età >2 anni. • Una singola rivaccinazione con PPV 23 dovrebbe essere considerata dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.	
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione antipneumococcica è ben tollerata ed efficace anche nei bambini con infezione da HIV* **[AII].**		
Meningococco	• Tutti • Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS.	A: Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni riportate in scheda tecnica per età, sia per meningococco A,C,W,Y che per meningococco B. Dal secondo anno di vita due dosi di Men ACWY a distanza di 8-12 settimane l'una dall'altra. B: MenACWY, non di routine. CDC (USA) (e altri) raccomandano richiami ogni 5 anni di MenACWY per le persone con fattori di rischio che permangono nel tempo, fra i quali la positività all'HIV (nei bambini <7 anni di età il primo richiamo è indicato dopo 3 anni). B: 4CMenB, non stabilito.	[61-65; 78; 79-82]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*Nei soggetti con infezione da HIV di età inferiore a 25 anni è raccomandata la vaccinazione con vaccino quadrivalente coniugato antimeningococco A, C, Y, W135 (MenACWY)* **[AII]** *e con vaccino contro il meningococco B* **[AIII]** *utilizzando il vaccino ricombinante (4CMenB protein vaccine) includendo anche coloro già vaccinati contro il meningococco C. È opportuno proporre richiami in bambini con infezione da HIV per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo* **[BII].**		
Papilloma virus umano (HPV)	• Tutti a partire da 9 anni. • La strategia vaccinale di più sicuro impatto per la prevenzione delle infezioni da HPV è quella che interviene nella fase pre-adolescenziale (9-12 anni) in considerazione dell'assenza pressoché totale di occasioni di trasmissione sessuale del contagio.	• Il vaccino 9-valente è da preferire alle altre formulazioni • La schedula a due dosi è stata autorizzata per le ragazze e i ragazzi dai 9 ai 14 anni; per i soggetti di età superiore sono necessarie tre dosi (0, 2, 6 mesi) Tuttavia, per la schedula a due dosi non vi sono per ora studi di efficacia né nelle ragazze né nei ragazzi HIV positivi.	[70-75; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*Nelle bambine e nei bambini con infezione da HIV è raccomandata la somministrazione di vaccino anti-HPV secondo una schedula standard di 3 dosi in età pre-puberale* **[AIII].**		
Rotavirus	• Rotavirus nei bambini con infezione da HIV rappresenta una causa importante di morbosità e mortalità. • I dati relativi a studi clinici condotti su lattanti con infezione da HIV sono estremamente limitati. Non si prevede che le infezioni asintomatiche possano influire sul profilo di sicurezza ed efficacia della vaccinazione, che pertanto puo essere considerata solo se la conta percentuale dei CD4+ ≥ 15-25% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o > 200 cellule/μL.	• Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. Si segnala che dei due vaccini in commercio in Italia, il vaccino monovalente derivato da un ceppo umano (Rotarix) ha espressamente scritto in scheda tecnica (RCP): *"Non si prevede che le infezioni da HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di lattanti HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei lattanti con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e* benefici." ; mentre il vaccino pentavalente umano-bovino riassortante (RotaTeq) riporta: "*Non sono disponibili dati di sicurezza o di efficacia provenienti da studi clinici in merito alla somministrazione di RotaTeq a lattanti immunocompromessi, lattanti con infezione da HIV o lattanti che hanno ricevuto trasfusioni di sangue o di immunoglobuline nei 42 giorni precedenti o successivi alla vaccinazione. L'infezione asintomatica da HIV non pregiudica normalmente la sicurezza o l'efficacia di RotaTeq. Tuttavia, in assenza di dati sufficienti, la somministrazione di RotaTeq a lattanti con infezione asintomatica da HIV non è raccomandata.*"	[34; 35-37; 78]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	*La vaccinazione contro il rotavirus può essere effettuata in bambini con infezione da HIV con adeguati livelli di CD4+. Bassi livelli di linfociti CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino* **[AIII]**.		

- **Vaccinazione antitubercolare con BCG**. Assolutamente sconsigliata. BCG è il solo vaccino che è controindicato nei bambini con infezione da HIV in Europa. L'OMS raccomanda che i bambini con infezione da HIV non debbano essere vaccinati con il vaccino BCG perché esiste il rischio di una malattia disseminata da *Mycobacterium bovis* [27; 76-77].
- **Bambino con infezione da HIV con sconosciuta o incompleta storia di vaccinazioni:**

- *Epatite B*: effettuare la sierologia anticorpale. In assenza di anticorpi protettivi, effettuare un ciclo completo di vaccinazione.
- *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 [38].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Parte generale

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

Adulto

7. British HIV Association Guidelines on the use of Vaccines in HIV–positive adults 2015. http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Vaccination/2015-Vaccination-Guidelines.pdf
8. Hecht FM, Luetkemeyer A, University of California, San Francisco (UCSF) – HIV InSite, Immunizations and HIV, March 2010; Updated October 2011. http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-08
9. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization – recommendations of the ACIP. MMWR Recomm. and Rep. 2011. Jan 28; 60 (RR02);1-60. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm
10. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;58:1-10.
11. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. MMWR February 10, 2017 / 66(5);136-138 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6605e2.htm?s_cid=mm6605e2_w
12. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al.. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58:309-18.
13. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/392/whats-new Ultimo accesso: 12 / 12 / 2017.
14. Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani, Dicembre 2013. http://www.igienistionline.it/docs/2014/05pneumococcoISS.pdf
15. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Stimulating Evidence for Pneumococcal Conjugate Vaccination Among HIV-Infected Adults. The Journal of Infectious Diseases 2015;212:1–4.
16. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013 ;158:19-26.
17. Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, Ansaldi F. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. J Prev Med Hyg. 2013 Mar;54(1):1-10.
18. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. Vaccine. 2014;32:5585-92.
19. Whitaker JA, Rouphael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. Lancet Infect Dis. 2012 Dec;12(12):966-76
20. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013 (updated September 2014 and January 2015) http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Hepatitis/2013/141022BHIVA-Hepatitis-GL-update.pdf
21. Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. J Infect Dis 2011; 203:1815–23.
22. Mena G, García-Basteiro AL, et al. Factors associated with the immune response to hepatitis A vaccination in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Vaccine. 2013;31:3668-74
23. Cachay ER, Mathews WC. Use of human papillomavirus vaccine in HIV-infected men for the prevention of anal dysplasia and cancer. AIDS Rev. 2014 Apr-Jun;16(2):90-100.
24. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, Ostergaard L, Søgaard OS. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. Sex Health. 2014 Dec;11(6):511-23. doi: 10.1071/SH14015.
25. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR / June 12, 2015 / Vol. 64 / No. 22: 608-12.
26. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22; Meningococcal. Update 28 July 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/448875/2904185_Green_Book_Chapter_22_v3_0W_July2015.PDF
27. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. Int JTuberc Lung Dis. 2009 Nov;13(11):1331-44
28. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23;1:CD010929.
29. MMWR, June 19, 2015 / 64(23);647-650. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm
30. Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med. 2016;17:305-10
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Shingles (Herpes Zoster) Vaccination Information for Healthcare Providers. https://www.cdc.gov/shingles/vaccination.html

Bambino

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics
36. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:635-43
37. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. Lancet Infect Dis. 2008;8:642-9
38. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis 2010; 10: 630–642.
39. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:105-13.
40. Kaplan JE, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV infected children. 2008.
41. 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.
42. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly activ antiretroviral therapy and revaccination. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 295–299.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years. UNITED STATES, 2015. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf
49. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS Measles immunization in HIV-infected children. Pediatrics 1999;103:1057-60.
50. 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.
51. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis 2004;4:510-8.
52. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Report of meeting held 17–18 June 2009. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 325–332.
53. 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.
54. 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.
55. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis 2004;4:510-8.
56. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. Vaccine 2002;20:B29-32.
57. 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.
58. 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.
59. Bamford A, Kelleher P, Lyall H, et al. Serological response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection AIDS 2014, 28:2033–2043
60. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports June 28, 2013 / 62(25);521-524
61. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports March 22, 2013 / 62(RR02);1-22
62. Centers for Disease Control and Prevention. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013 June 20, 2014 / 63(24);527-530
63. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, et al. 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; 161:676-81
64. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22 v2_3. Update 11 september 2013.
65. Warshaw MG, Siberry GK, Williams P, Decker MD, Jean-Philippe P, Lujan-Zilbermann J. Immunogenicity of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Previously Immunized HIV-Infected Children andYouth. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Sep 1;6(3):e69-e74
66. Levin MJ. Varicella vaccination of Immunocompromised Children. J Infect Dis 2008;197:S200-6.
67. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children accessed at http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.
68. 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.
69. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. J Pediatr 2001; 139: 305–310.
70. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915–1927.
71. 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.
72. Centers for Disease Control and Prevention Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb Mortal Recommendations and Reports August 29, 2014 / 63(RR05);1-30
73. 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.
74. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010 Oct 4;28(42):6858-67.
75. RCP GARDASIL e CERVARIX
76. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 193–196.
77. 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.
78. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017. (G.U. Serie Generale n.41 del 18.02.2017).
79. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. JCVI 2014 March; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
80. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. JCVI 2014 March; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
81. CDC - Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP): Current Meningococcal Vaccine Recommendations http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html
82. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, Ortega-Sanchez IR, Martin SW. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:1189-1194.
83. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper, April 2017 - Recommendations. Vaccine. 2017 Jul 28
84. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. A cura dell'Istituto Superiore di Sanità. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1947
85. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and/or varicella vaccines. EMA/136606/2013 rev1. 27June 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/MMR_20/WC500136266.pdf

COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE DI COMBINAZIONE E FARMACI EQUIVALENTI

Premessa

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

paziente.

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

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

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

Meno documentati al momento i confronti di costo-efficacia tra i differenti regimi di trattamento. Alcuni studi, ad esempio, hanno dimostrato che i regimi contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nel paziente naïve hanno una superiore costo-efficacia rispetto a regimi contenenti inibitori della proteasi potenziati (IP/r). Studi più recenti hanno invece documentato una superiore costo-efficacia di regimi contenenti INSTI, rispetto a quelli contenenti NNRTI e IP/r. Alcuni dati evidenziano una superiore costo-efficacia dei regimi FDC nei pazienti HIV positivi non-AIDS, in particolare STR, con un possibile vantaggio di tali co-formulazioni sui costi di ospedalizzazione.
La tollerabilità e l'incidenza di eventi avversi nel breve e lungo periodo hanno un effetto sui costi complessivi di gestione, generando un aumento della frequenza e dell'intensità del monitoraggio e dei costi della diagnostica, e un aumento dei costi di ospedalizzazione. In tal senso, il mero costo dei farmaci nel regime di trattamento, pur rimanendo la componente preponderante del costo della gestione della terapia, non rappresenta l'unico determinante di spesa, e le decisioni in tale settore dovrebbero essere basate su modelli indipendenti di costo-efficacia che includano anche le componenti aggiuntive e indirette dei costi, e su valutazioni di *health technology assessment* (HTA).

In un programma complessivo di controllo della spesa sanitaria nel settore della terapia della malattia da HIV/AIDS, accanto ai costi della terapia, vanno considerati i costi della diagnostica e del monitoraggio del trattamento. Dati di letteratura suggeriscono un basso beneficio del monitoraggio frequente dei linfociti T CD4+, in presenza di stabile soppressione virologica e documentato recupero immunologico. In uno studio di coorte, pazienti con conta di linfociti T CD4+ > 300 cellule/µL avevano una probabilità del 99% a 5 anni di rimanere al di sopra della soglia di 200 cellule/µL. In uno studio italiano nella coorte Icona, dopo una mediana di osservazione di circa 4 anni, nessun paziente con viremia stabilmente soppressa che aveva iniziato la terapia con >350 CD4+ o aveva raggiunto la soglia di 350 CD4+ in corso di trattamento, presentava un declino immunologico a un livello <200 CD4+/mm^3. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 97.5% di avere un drop di CD4+ <200 cellule/mm^3, era pari a 0.28/1000 anni-persona di follow-up in quelli che avevano iniziato la terapia antiretrovirale con una conta di Cd4+ <350 cellule/mm^3. Ne consegue che, nei pazienti con conta di linfociti T CD4+ > 500 cellule/µL, in completa soppressione virologica (HIV RNA al di sotto dei limiti di rilevazione e in assenza di blips) da oltre un anno e in assenza di eventi clinici, tale parametro può essere valutato anche a intervallo >6 mesi [BII]. E' stato inoltre stimato che, negli USA, il monitoraggio annuale dei linfociti T CD4+ possa comportare un risparmio pari a $ 10 milioni ogni anno, con un cost-saving individuale lifetime stimato tra 215 milioni e 650 milioni di $, in base al costo del test e all'attesa di vita. Anche il monitoraggio della viremia plasmatica di HIV può essere dilazionato a un intervallo di due volte l'anno [BIII], nei pazienti aderenti al trattamento e con una risposta virologica stabile da almeno due anni. L'applicazione di tali raccomandazioni nel monitoraggio può consentire un risparmio di risorse, senza effetti negativi attesi sulla qualità ed efficacia del monitoraggio stesso.

Strategie di controllo dei costi e qualità delle cure

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

L'aumento di efficacia e il migliore profilo di sicurezza della terapia cART hanno significativamente ridotto l'incidenza di fallimento, con un beneficio sui costi di gestione. La compattazione progressiva dei regimi in un sempre più basso numero di compresse- e la possibilità di avere farmaci con profilo farmacocinetico adatto alla mono-somministrazione

quotidiana, hanno permesso percentuali di efficacia progressivamente superiori, sia nel breve che nel lungo termine, con un miglioramento sull'aderenza, e un vantaggio dimostrato sui costi del trattamento.

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

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

Il presente documento è stato redatto sulla base delle evidenze scientifiche da studi clinici. Le raccomandazioni fornite per l'inizio terapia e per le differenti strategie terapeutiche nei pazienti experienced sono guidate esclusivamente dalla evidenza di efficacia, tollerabilità, tossicità a breve e a lungo termine, aderenza, convenienza per il paziente, interazione con altre terapie, fattibilità in presenza di altre condizioni morbose. Visti i dati ancora limitati sulle valutazioni di costo-efficacia comparative tra diversi regimi antiretrovirali, un criterio di costo-efficacia non è stato considerato in nessuna delle valutazioni dei diversi regimi in questo documento, al fine di definire il grado e l'evidenza scientifica delle raccomandazioni per l'uso clinico. Il costo della terapia e le diverse valutazioni farmaco-economiche (costo/efficacia, minimizzazione dei costi, budget impact, etc.) non sono state considerate quindi come base per la definizione dei criteri guida.
Obbiettivo del panel è stato piuttosto la costruzione di un documento basato su una solida evidenza scientifica che definisse i criteri di appropriatezza della terapia, sulle cui basi possano essere definite e articolate le diverse valutazioni e strategie farmaco-economiche. In tal senso, il panel ritiene e auspica che, a livello regionale, tutte le strategie finalizzate al controllo dei costi, tengano conto del minor costo del regime solo nel caso di outcomes clinici comparabili. Se in termini di sanità pubblica può essere accettabile il principio di valutare, attraverso un'analisi di costo-efficacia, strategie dimostratesi più efficaci ma gravate da un costo superiore, più delicata e controversa appare la valutazione di strategie che comportino un minor costo ma gravate da una minor efficacia. Pur se formalmente analisi di costo efficacia sono utilizzate in queste condizioni, l'interpretazione dei risultati richiede considerazioni più attente e appare difficile e controversa l'opzione di supportare interventi di minor efficacia rispetto agli standard, solo spinti dal vantaggio economico.

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

1. L'inizio precoce della terapia è riconosciuto efficace nel ridurre la progressione clinica, nel migliorare la risposta immunologica a lungo termine e nel ridurre la trasmissione del virus a un partner sieronegativo. Tale approccio è inoltre dimostrato essere costo-efficace in studi a lungo termine. Le strategie di contenimento dei costi non devono quindi basarsi su una limitazione dei criteri di accesso precoce al trattamento [AII];

2. Nella scelta del regime antiretrovirale nel paziente *naïve*, la riduzione delle tossicità dei farmaci, la prevenzione delle comorbilità non infettive associate ad HIV, la riduzione delle ospedalizzazioni, rappresentano criteri di scelta vantaggiosi anche in termini di costi [BII]. In considerazione del fatto che il costo dei farmaci rimane comunque a tutt'oggi il maggior determinante dei costi associati alla malattia da HIV, in caso di efficacia e tollerabilità comparabili tra i regimi, dovrebbe essere considerato anche il criterio del minor costo del regime [AIII]. Opzioni terapeutiche di riconosciuta minore efficacia, non devono invece essere utilizzate in sostituzione di opzioni di efficacia superiore solo perché di costo più vantaggioso [AIII]. Le valutazioni comparative di costo-efficacia da ritenere valide ai fini di un potenziale impiego clinico dovrebbero comunque includere solo regimi considerati come raccomandati sulla base di una comprovata evidenza scientifica [AIII].

3. Nello switch terapeutico nel paziente con soppressione virologica, il criterio guida principale del cambio dovrà essere quello del vantaggio di salute (superiore efficacia, riduzione tossicità, maggiore convenienza e aderenza, salvataggio di future opzioni terapeutiche in caso di fallimento) [AII]. Laddove i benefici siano comparabili, è comunque consigliato considerare il passaggio a regimi terapeutici caratterizzati da un minore impatto economico rispetto al regime corrente [BIII];

4. Nel paziente in fallimento virologico, in presenza di resistenza, l'impiego di combinazioni di minor costo dovrà essere accompagnato da un rigoroso rispetto del beneficio dimostrato, in modo da poter garantire la massima efficacia [AIII]. In tale contesto, in base ai test di resistenza, è sconsigliato l'inserimento di molecole inefficaci in un regime di combinazione [AIII]. In ogni caso, la riduzione del tasso di fallimento virologico e la prevenzione della selezione di resistenze di HIV rappresentano elementi rilevanti in termini di costo-efficacia della terapia e di appropriato utilizzo di risorse economiche [AIII].

5. Più in generale, il risparmio di spesa generato da strategie di contenimento dei costi (come quelle che impiegano la sostituzione di regimi originator con generici) possono consentire potenziali risparmi e conseguenti investimenti su farmaci innovativi, con un generale aumento della costo-efficacia della terapia [AIII].

Principi d'impiego dei farmaci antiretrovirali equivalenti

Al momento non hanno più copertura brevettuale lamivudina, nevirapina, efavirenz, abacavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), emtricitabina e le co-formulazioni di zidovudina + lamivudina, di abacavir + lamivudina e di tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + emtricitabina. In alcuni casi, alla scadenza del brevetto non corrisponde tuttavia quella del Certificato Complementare di Protezione (CCP), e questo fattore può limitare l'uso del farmaco equivalente in regime di rimborsabilità del SSN. L'uso di farmaci equivalenti deve essere considerata un'opportunità per la riduzione dei costi in questa area terapeutica dato che, a ogni scadenza brevettuale, si ha una significativa riduzione del prezzo del farmaco originator (in media circa il 40% in meno) e di una quota anche superiore per il farmaco equivalente. Dati di letteratura in Europa e negli USA indicano un vantaggio di costo-efficacia associato all'introduzione dei generici in quest'area terapeutica. Inoltre, valutazioni farmaco-economica suggeriscono che l'utilizzo di farmaci equivalenti potrebbe generare risparmi di risorse che andrebbero a compensare gli investimenti atti a sostenere l'impiego di farmaci innovativi.

I farmaci equivalenti hanno contribuito a raggiungere obiettivi di trattamento di notevole importanza e impatto, tuttavia gli standard di cura e i risultati ottenuti nel nostro Paese (percentuale > 90% dei pazienti in trattamento con carica virale plasmatica non rilevabile) sono irrinunciabili. Inequivocabile e ben noto è, infatti, il doppio ruolo positivo dell'abbattimento della carica virale sia in termini di salute dell'individuo (garanzia di una prospettiva di vita a lungo termine) sia in termini di riduzione della trasmissione del virus.

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

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

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

1. Nel trattamento del paziente *naïve,* il farmaco equivalente, che, in base alle normative nazionali ed europee possiede, oltre alla documentata bio-equivalenza, gli stessi requisiti di efficacia e sicurezza dell'*originator*, potrà essere vantaggiosamente utilizzato in sostituzione dell'originator stesso [AII]. La strategia preferenziale di impiego del farmaco equivalente dovrà quindi essere la sostituzione del farmaco originator all'interno del regime. Non sono raccomandate strategie che vedano l'impiego del farmaco equivalente in sostituzione di altra opzione terapeutica dimostratasi superiore, con il solo obbiettivo di un vantaggio economico [AIII]. La scelta del farmaco equivalente dovrà quindi ricadere solo tra quelli che consentono di comporre uno dei regimi raccomandati per l'inizio della terapia nel presente documento. Non dovranno quindi essere impiegati regimi non raccomandati (alternativi od opzionali), con l'unico scopo di inserire farmaci equivalenti, anche se questo comporta un vantaggio economico [AIII];

2. Nel paziente in cui è stata già raggiunta la soppressione virologica, in caso di trattamento con il farmaco *originator* che ha perso la copertura brevettuale e che sia somministrato all'interno di una co-formulazione, va tutelato il principio della continuità terapeutica, tentando di preservare il principio del minor numero di compresse possibile, o comunque in accordo con il paziente rispetto alla scelta di assumere più compresse [BIII]. Questo al fine di non rinunciare ai vantaggi acquisiti con l'impiego delle FDC, che hanno garantito negli anni un miglioramento nei livelli di aderenza, e un conseguente vantaggio anche sui costi della terapia. Nel caso di assunzione di farmaco *originator* non co-formulato, questo potrà essere sostituito dal generico, senza compromettere l'efficacia e con un vantaggio sulla spesa farmaceutica [AIII].

3. Pur in assenza di consistenti dati di letteratura finalizzati a questo scopo, al fine anche di garantire un responsabile impiego delle risorse, si ritiene di proporre i seguenti principi d'impiego (qualitativi) per l'introduzione delle specialità medicinali equivalenti. Si sottolinea comunque la necessità di garantire la continuità e l'appropriatezza del regime terapeutico attraverso un'omogenea e stabile disponibilità territoriale delle specifiche specialità medicinali prescelte:

   a. Condividere con il paziente la scelta del regime terapeutico [AIII];
   b. Selezionare il paziente, individuando fattori noti di rischio di non aderenza [BIII];
   c. Valutare con attenzione l'aderenza, in occasione delle visite programmate [AIII];
   d. Identificare precocemente potenziali fattori favorenti l'insuccesso virologico [AIII].

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

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

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

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

PRINCIPIO ATTIVO	DENOMINAZIONE SPECIALITÀ	NUMERO COMPRESSE/DIE	PREZZO (€/MESE)
abacavir	ZIAGEN® 300mg cpr	1 x 2/2 x 1	224,57
abacavir/lamivudina	ABACAVIR E LAMIVUDINA Mylan® 600mg/300mg cpr	1	82,5
atazanavir	REYATAZ® 200mg cps REYATAZ® 300mg cps^	2 x 1 1^	503,32 332,97^
atazanavir/cobicistat	EVOTAZ® 30mmg/150mg	1	357,48
darunavir	PREZISTA® 800 cpr^ PREZISTA® 600 mg cpr§	1^ 1 x 2§	347,78^ 528,00§
darunavir/cobicistat	REZOLSTA® 800mg/150mg	1	367,53
dolutegravir	TIVICAY® 50mg cpr	1 1 x 2	495,19 990,38
abacavir/lamivudina/dolutegravir	TRIUMEQ® 600mg/300mg/50mg	1	671,33
efavirenz	SUSTIVA® 200mg cpr SUSTIVA® 600mg cpr EFAVIRENZ Mylan® 600mg cpr EFAVIRENZ TEVA® 600mg cpr	2 (400 mg/die) 1 1 1	143,07 128,68* 64,26* 75,90*
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil	STRIBILD® 150mg/150mg/200mg/245mg cpr	1	797,60
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	GENVOYA® 150mg/150mg/200mg/25mg cpr	1	796,40
emtricitabina	EMTRIVA® 200mg cpr	1	161,49
emtricitabina/tenofovir disoproxil	TRUVADA® 200mg/245mg cpr EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA Pharma® 200/254 mg cpr**	1 1	438,86 135,54
emtricitabina/tenofovir alafenamide	Descovy® 200mg/25mg cpr o 200mg/10 mg cpr	1	406,53
emtricitabina-rilpivirina-tenofovir disoproxil	EVIPLERA® 200 mg/25mg/245 mg cpr	1	598,79
emtricitabina-rilpivirina-tenofovir alefenamide	ODEFSEY® 200 mg/25mg/10 mg cpr	1	598,79
etravirina	INTELENCE® 200mg cpr	1 x 2	396,00
lamivudina	EPIVIR® 300mg cpr LAMIVUDINA Mylan® 300mg cpr LAMIVUDINA TEVA Pharma® 300mg cpr	1 1 1	57,42* 26,07* 53,79*

lopinavir/ritonavir	KALETRA® 200mg/50mg cpr	2 x 2	357,62
maraviroc	CELSENTRI® 150mg cpr CELSENTRI® 150mg cpr CELSENTRI® 300mg cpr CELSENTRI® 300mg cpr CELSENTRI® 300mg cpr	1 1 x 2 1 1 x 2 2 x 2	429,00 858,00 429,00 858,00 1.716,00
nevirapina	VIRAMUNE® 200mg cpr NEVIRAPINA TEVA® 200mg cpr NEVIRAPINA SANDOZ® 200mg cpr VIRAMUNE® 400mg cpr XR NEVIRAPINA TEVA® 400 mg cp RP	1 x 2 1 x 2 1 x 2 1 1	188,10* 54,12* 17,60* 178,68 70,95
raltegravir	ISENTRESS® 400 mg cpr ISENTRESS® 600 mg cpr	1 x 2 2	372,90
rilpivirina	EDURANT® 25mg cpr	1	230,76
ritonavir	NORVIR® 100mg cpr	1 1 x 2 2 x 2	24,97 49,94 99,88
tenofovir disoproxil	VIREAD® 245mg cpr	1	263,13

^I prezzi riportati, salvo le eccezioni riportate in nota, si riferiscono al prezzo di cessione ex factory dedotto lo sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN. La fonte per i prezzi riportati in questa Tabella non è dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
* Prezzi da gara Regione Lazio, con possibili variazioni tra regioni.
^ Da aggiungere Norvir® 100 mg, 1 cpr/die (€24,97).
§ Da aggiungere Norvir® 100 mg, 1 cpr x 2/die (€49,94).
# Da aggiungere Norvir® 100 mg, 2 cpr x 2/die (€99,88).
** Prezzo da offerta alle farmacie ospedaliere. Al momento non ancora rimborsabile in File F.
Rilevazione: 03/01/2018

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

CLASSE TERZO FARMACO	REGIME	RACCOMANDAZIONE*	N. COMPRESSE/DIE, SOMMINISTRAZIONI/DIE	COSTO §
INI	ABC°/3TC+DTG@@	AI	2 QD	577,69
NNRTI	TDF/FTC/RPV (Eviplera®)	AI#	1 QD	598,79
NNRTI	TAF/FTC/RPV (Odefsey®)	AI#	1 QD	598,79
INI	ABC°/3TC/DTG (Triumeq®)	AI	1 QD	671,33
IP/c	TAF/FTC+ATV/COBI	AII/BI°°	2 QD	764,01
IP/r	TAF/FTC+ATV+RTV	AII/BI°°	3 QD	764,47
IP/c	TAF/FTC+DRV/COBI	AII/BI°°	2 QD	774,06
IP/r	TAF/FTC+DRV+RTV	AII/BI°°	3 QD	779,28
INI	TAF/FTC+RAL	AI	2 BID	779,43
IP/c	TDF/FTC**+ATV/COBI	AII/BI	2 QD	796,34
INI	EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®)	AI	1 QD	796,40
IP/r	TDF/FTC**+ATV+RTV	AII/BI°°	3 QD	796,80
IP/c	TDF/FTC**+DRV/COBI	AI/BI°°	2 QD	806,39
IP/r	TDF/FTC**+DRV+RTV	AII/BI°°	3 QD	811,61
INI	TDF/FTC**+RAL	AI	3 BID	811,76
INI	TAF/FTC+DTG	AI	2 QD	901,72
INI	TDF/FTC**+DTG	AI	2 QD	934,05
IP/c	TAF/FTC/DRV/COBI (Symtuza®)	AII/BI°°	1 QD	Non ancora comunicato

^I costi dei regimi sono basati, salvo le eccezioni riportate in nota, sul prezzo di cessione ex factory dei singoli farmaci, dedotto lo sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN. La fonte per i prezzi considerati in questa Tabella non è dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
* In accordo con le Tabelle 2a e 2b del Capitolo Come Iniziare.
° ABC va utilizzato solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
TDF/FTC/RPV, ABC/3TC+EFV solo nei casi con HIV-RNA <100.000 copie/mL.
°° TDF/FTC+ATV+RTV, TDF/FTC+ATV/COBI, TDF/FTC+DRV+RTV e TDF/FTC+DRV/COBI classificati con AI di in caso di condizioni non favorenti l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, di inizio terapia in gravidanza, e come BI in tutte le altre condizioni.
§ Costo regime in €/mese IVA compresa.
@ Il costo del regime è calcolato considerando come terzo farmaco efavirenz prodotto dalla ditta Mylan.
@@Il costo del regime è calcolato considerando come terzo farmaco abacavir/lamivudina della ditta Mylan.
** Il costo dei regimi che comprendono TDF/FTC non in STR, è calcolato considerando il prezzo di TDF/FTC come TRUVADA®. Considerando il prezzo di TDF/FTC come EMTRICITABINA E TENOFOVR DISOPROXIL TEVA Pharma®, il costo di ciascun regime è da considerare inferiore di -303,32 € a confezione/mese. Il prezzo di EMTRICITABINA E TENOFOVR DISOPROXIL TEVA Pharma® è quello da offerta alle farmacie ospedaliere. Al momento il costo di tale farmaco non è ancora rimborsabile in File F.
Rilevazione: 02/01/2018.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. Lower healthcare costs associated with the use of a single-pill ARV regimen in the UK, 2004-2008. PLoS One. 2012;7(10):e47376.
- Beck EJ, Mandalia S, Lo G, et al. Cost-effectiveness of early treatment with first-line NNRTI-based HAART regimens in the UK, 1996-2006. PLoS One. 2011;6(5):e20200.
- Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, et al. The cost-effectiveness of early access to HIV services and starting cART in the UK 1996-2008. PLoS One. 2011;6(12):e27830.
- Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir + ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: from randomised trial to real world. PLoS One. 2013;8(2):e57777.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive, are the new drugs worthwhile? Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:245-52.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. The cost of HIV disease in Northern Italy: the payer's perspective. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Jul 1;57(3):211-7.
- Restelli U, Croce D, Porazzi E, et al. Scolari F, Bonfanti M, Galli M, et al. Health technology assessment in the HIV setting: the case of monotherapy. New Microbiol. 2014;37(3):247-61.
- Stoll M, Kollan C, Bergmann et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. PLoS One. 2011;6(9):e23946.
- Walensky RP, Ross EL, Kumarasamy N, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. N Engl J Med. 2013;369(18):1715-25.
- Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. Ann Intern Med. 2013 Jan 15;158(2):84-92.
- Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications (CEPAC) investigators. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. AIDS. 2012;26(1):45-56.
- Johnston KM, Levy AR, Lima VD, et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. AIDS. 2010 31;24(12):1929-35.
- Nosyk B, Min JE, Lima VD, et al. Cost-effectiveness of population-level expansion of highly active antiretroviral treatment for HIV in British Columbia, Canada: a modelling study. Lancet HIV. 2015;2(9):e393-400.
- Phillips AN, Cambiano V, Miners A, et al. Potential impact on HIV incidence of higher HIV testing rates and earlier antiretroviral therapy initiation in MSM. AIDS. 2015;29(14):1855-62.
- Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, et al. Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017. pii:S0213-005X(17)30133-7.
- Llibre JM, Cardona G, Santos JR, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:215-21.
- Restelli U, Andreoni M, Antinori A, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. Clinicoecon Outcomes Res. 2014;6:409-14.
- Angeletti C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Antiretroviral treatment-based cost saving interventions may offset expenses for new patients and earlier treatment start. HIV Med. 2014;15(3):165-74.
- Colombo GL, Di Matteo S, Antinori A, et al. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:489-96.
- Restelli U, Croce D, Porazzi E, et al. Health technology assessment in the HIV setting: the case of monotherapy. New Microbiol. 2014;37(3):247-61.
- Rizzardini G, Bonfanti P, Carenzi L, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV treatment in the clinical practice of a public hospital in northern Italy. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:377-84.
- Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive, are the new drugs worthwhile? Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:245-52.
- Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, Croce D, Rizzardini G. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). BMC Infect Dis. 2015;15:323.
- Restelli U, Rizzardini G, Antinori A, et al. Cost-effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir+ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naïve and experienced HIV-positive
- patients. Ther Clin Risk Manag 2017;13:787-797.
- Eaton JW, Menzies NA, Stover J, et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. Lancet Glob Health. 2014;2(1):e23-34.
- Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. Ann Intern Med. 2010;152(1):18-25.
- Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39(5):562-9.
- Levy A, Johnston K, Annemans L, et al. The impact of disease stage on direct medical costs of HIV management: a review of the international literature. Pharmacoeconomics. 2010;28 Suppl 1:35-47.
- Magoni M, Scarcella C, Vassallo F, et al. The evolving burden of HIV infection compared with other chronic diseases in northern Italy. HIV Med. 2011;12(3):129-37.
- Mandalia S, Mandalia R, Lo G, et al. Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. PLoS One. 2010 Dec 30;5(12):e15677.
- Beck EJ, Mandalia S, Youle M, et al. Treatment outcome and cost-effectiveness of different highly active antiretroviral therapy regimens in the UK (1996-2002). Int J STD AIDS. 2008 May;19(5):297-304.
- Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. BMJ Open. 2013;3(8).
- Bayoumi AM, Barnett PG, Joyce VR, et al. Cost-effectiveness of newer antiretroviral drugs in treatment-experienced patients with multidrug-resistant HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;64(4):382-91.
- Phillips AN, Cambiano V, Miners A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naive populations beginning treatment: modelling study and economic analysis. Lancet HIV. 2014;;1(2):e85-93.
- Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS. 2011;;25(14):1683-90.
- Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. JAMA Intern Med. 2013;;173(18):1746-8.
- Girard PM, Nelson M, Mohammed P, et al. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? AIDS. 2013;27(17):2759-63.
- Gianotti N, Marchetti G, Antinori A, et al. Brief Report: Drop in CD4+ Counts Below 200 Cells/μL After Reaching (or Starting From) Values Higher than 350 Cells/μL in HIV-Infected Patients With Virological Suppression. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;76(4):417-422.
- Papot E, Landman R, Louni F, et al. Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort. AIDS 2017;31(9):1271-1279.
- Borre ED, Hyle EP, Paltiel AD, et al. The Clinical and Economic Impact of Attaining National HIV/AIDS Strategy Treatment Targets in the United States. J Infect Dis 2017;216(7):798-807.

DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI

AUTORE	AZIENDE FARMACEUTICHE/DIAGNOSTICHE	RELAZIONE
Ammassari Adriana	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag; Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Andreoni Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Pfizer, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Angarano Gioacchino	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Antinori Andrea	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV HealthCare	Onorari per ECM/Consultancy; Finanziamenti di ricerca
Armignacco Orlando	Abbott, Angelini, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, ***Schering-Plough***	Onorari per ECM
Babudieri Sergio	Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Onorari per ECM
Bini Teresa	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Bonfanti Paolo	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Bonora Stefano	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Borderi Marco	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Breveglieri Michele	Nessuna	Nessuna
Bruno Raffaele	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Cagarelli Roberto	Nessuna	Nessuna
Calcagno Andrea	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Calza Leonardo	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Capobianchi Maria Rosaria	Abbott Molecular, Abbott (div. Diagnostici), Bristol-Myers Squibb, Diasorin, Gilead Sciences, Hologic Inc, Merck Sharp & Dohme Italia, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castagna Antonella	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Johnson & JohNson, Pfizer, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castelli Francesco	Abbvie, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Finanziamenti di ricerca
Cattelan Anna Maria	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme Italia, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cauda Roberto	Abbott; Bristol-Myers Squibb; Merck Sharp & Dohme; GlaxoSmithKline; Gilead Sciences; Novartis; Pfizer; Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Chirianni Antonio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp& Dohme	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cingolani Antonella	Nessuna	Nessuna
Cinque Paola	Abbott/Abbvie, Astellas, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Elan, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Gilead Sciences, Merck Sharp& Dohme, Mundipharma, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Corbelli Giulio Maria	Nessuna	Nessuna
D' Arminio Monforte Antonella	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
d'Ettorre Gabriella	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
De Carli Gabriella	Gilead Sciences	Finanziamenti di ricerca
De Luca Andrea	Abbott, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Siemens Diagnostics, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Di Biagio Antonio	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, 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	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
El Hamad Issa	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Errico Margherita	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma all'istituzione di appartenenza
Gaeta Giovanni Battista	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck -Schering, Roche, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gargiulo Miriam	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Gervasoni Cristina	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM;
Galli Massimo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giacomet Vania	Nessuna	Nessuna
Giannini Adriana	Nessuna	Nessuna

Gianotti Nicola	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giaquinto Carlo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Pasteur MSD, Tibotec	Board; Finanziamenti di ricerca
Girardi Enrico	Abbot, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gori Andrea	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Grossi Paolo	Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Guaraldi Giovanni	Bristol-Myers Squibb, Contura, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme; Theratechnologies, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM, Finanziamenti di ricerca.
Lazzarin Adriano	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Lichtner Miriam	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Liuzzi Giuseppina	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences,	Onorari per ECM
Lo Caputo Sergio	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Madeddu Giordano	Nessuna	Nessuna
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
Marchetti Giulia	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Marcotullio Simone	Abbott/Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag. Vaxxit SRL: cessione quote 25.01.2016.	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma agli enti di appartenenza.
Maserati Renato	Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche, ***Tibotec,*** ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Mastroianni Claudio	Abbott/Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Matteelli Alberto	Nessuna	Nessuna
Menichetti Francesco	Nessuna	Nessuna
Mussini Cristina	Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Nozza Silvia	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Oldrini Massimo	Gilead Sciences	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti al dichiarante, ma agli enti di appartenenza.
Parrella Roberto	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Chiesi	Onorari per ECM
Parruti Giustino	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Pascucci Maria Grazia	Nessuna	Nessuna
Perno Carlo Federico	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Pezzotti Patrizio	Nessuna	Nessuna
Prestileo Tullio	Nessuna	Nessuna
Puoti Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Schering Plough, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Puro Vincenzo	Nessuna	Nessuna
Rancilio Laura	Nessuna	Nessuna
Ravizza Marina	Nessuna	Nessuna
Rezza Gianni	Nessuna	Nessuna
Ripamonti Diego	Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Rizzardini Giuliano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Rusconi Stefano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Santoro Maria	Gilead, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Sarmati Loredana	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Saracino Annalisa	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Sighinolfi Laura	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Stagnitta Maria	Nessuna	Nessuna
Starnini Giulio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Onorari per ECM
Sticchi Laura	Abbott, Abbvie, Bristol-Myers Squibb***, GlaxoSmithKline,*** Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sequirus, Siemens	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca

Tamburrini Enrica	Nessuna	Nessuna
Tambussi Giuseppe	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Tavio Marcello	Abbott, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Torti Carlo	Nessuna	Nessuna
Vaccher Emanuela	Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Viscoli Claudio	Astrellas, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Nordic, Pfizer	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Visintini Raffaele	Abbott	Onorari per ECM
Vullo Vincenzo	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme,	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Zaccarelli Mauro	Abbott/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Zuccotti Gian Vincenzo	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca