

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

Luglio 2010

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

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

e



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

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

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

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

*Barbara Ensoli
Mauro Moroni*

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

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

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

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

*Adriano Lazzarin
Evangelista Sagnelli*

INTRODUZIONE METODOLOGICA

Obiettivi e definizione del target

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

Modalità di definizione degli argomenti clinici chiave e dei quesiti principali

Gli argomenti sono stati derivati dall'analisi della letteratura scientifica, dalla valutazione comparativa di altri documenti di linee-guida, dalla esperienza clinica.

La parte principale è costituita dall'inquadramento generale del paziente HIV, dagli aspetti diagnostici viro-immunologici rilevati al fine della sua gestione del paziente e della terapia, dalla definizione del momento ottimale per l'inizio della terapia in rapporto alla fase della storia naturale al momento della diagnosi, dalle opzioni preferenziali di farmaci e regimi per l'inizio della terapia nel paziente *naive* e per il mantenimento del successo terapeutico, dalla gestione del fallimento virologico iniziale e dei fallimenti successivi, dalla valutazione dell'aderenza al trattamento e della qualità di vita dei pazienti, dalla gestione delle comorbidità infettive (tubercolosi, coinfezione da virus epatitici, infezioni opportunistiche) e delle tossicità farmacologiche e delle comorbidità non infettive (complicanze metaboliche, cardiovascolari, renali, ossee, neurocognitive, psichiatriche, oncologiche), degli aspetti di farmacologia clinica, in termini di farmacocinetica e interazioni e farmacogenomica.

Sono stati quindi indicati i criteri fondamentali della gestione del paziente e della terapia in rapporto a condizioni particolari quali gravidanza, tossicodipendenza e/o alcol-dipendenza, detenzione, o in popolazioni a cui porre particolare attenzione quali l'anziano, la donna, il paziente immigrato, il paziente pediatrico, e situazioni specifiche quali il trapianto di organo e la profilassi post esposizione.

I quesiti principali e i bisogni clinici sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

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

Su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), formalmente incaricato dal Ministro dell'effettuazione dell'aggiornamento dei precedenti documenti denominati "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV" nelle versioni "Indicazioni Principali per soggetti Adulti e Adolescenti" e "Documento Complementare su Specifiche Materie", l'*HIV/AIDS Italian Expert Panel* (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute, e da esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). CNAIDS-ISS e SIMIT hanno quindi firmato un accordo in merito ai compiti di divulgazione dell'opera e

traduzione, affidati a quest'ultima. Il criterio principale di composizione dell'EP è stato il principio della competenza clinica e scientifica, laddove possibile in continuità con i precedenti autori e, più in generale, il principio di *expertise* sugli aspetti chiave della patologia, ivi comprese le sue implicazioni sociali e culturali. Le competenze che sono state richieste ai membri dell'EP erano relative a vari aspetti di conoscenza ed esperienza, quali conoscenza clinica e scientifica, esperienza come appartenente ad associazioni pazienti o comunque associazioni operanti nel settore, *expertise* metodologica e di gestione, nonché di implementazione e sintesi.

Stabiliti gli organi di governo (Comitato Esecutivo – CE) e coordinamento (Coordinatori Generali e Responsabili Istituzionali) dell'EP, sono stati in seguito individuati altri esperti sulla base di specifiche competenze necessarie per la redazione dei diversi capitoli, nominati direttamente dagli stessi organi. La lista generale dei membri è riportata al termine di questo capitolo.

E' stato quindi redatto dal CE un piano di stesura dell'opera, con la ridefinizione del titolo nella forma attuale – possibile visti gli attori coinvolti (CNAIDS-ISS e SIMIT), il numero di battute assegnate a ciascun capitolo, l'organizzazione metodologica ed editoriale comprese le necessità di Tabelle, Grafici, Algoritmi, nonché l'individuazione degli elementi di raccordo con quanto in precedenza a disposizione.

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

Metodo di raccolta delle evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni

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

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

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

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni sono state accompagnate dalla specifica del livello di forza della raccomandazione e del livello di qualità della evidenza a supporto delle stesse, basato su un *grading*

espresso dalle lettere A, B, e C (forza della raccomandazione) e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze). Il *grading* utilizzato [modificato da 1, 2], è di seguito riportato:

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A	Fortemente raccomandato.
B	Moderatamente raccomandato.
C	Opzionale.

LIVELLO DI EVIDENZA

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

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

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

Metodologia del processo di consenso, formale e informale

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

Metodo di sintesi e approvazione del lavoro, modifiche, piano e tempistica di discussione e approvazione finale

Tutte le parti sono state inviate al CE per la revisione finale. Il CE le ha esaminate, esprimendo una valutazione attraverso schede specifiche in cui erano suddivisi i commenti di natura tecnica e di tipo editoriale. Alla fine del processo di valutazione, il CE ha organizzato una riunione al fine di esprimere la valutazione finale, mediante analisi dei punti chiave di ciascuna parte in rapporto ai dati di letteratura, e alle posizioni di altri documenti di linee-guida internazionali. Il resoconto finale del CE è stato trasmesso ai gruppi incaricando il coordinatore di gruppo o suo delegato di favorire la rielaborazione delle parti dell'opera da parte del gruppo stesso in relazione con le valutazioni espresse dal CE. Laddove necessario, i gruppi di lavoro e il CE hanno interagito direttamente in *mailing list* aperte al fine di arrivare al massimo livello di condivisione. Il CE ha quindi approvato in via definitiva l'opera, che è stata inviata per le valutazioni finali a tutti i membri dell'EP e ai membri della CNA non inseriti nell'EP. Le richieste di modifica sono state inserite direttamente nell'opera o proposte per la votazione finale nell'incontro conclusivo.

Tale incontro, tenutosi alla fine del processo sopra descritto, ha visto coinvolti tutti i membri dell'EP disponibili, o loro delegati. E' stato accettato un massimo di due deleghe per membro. Ciascuna parte è stata discussa nei suoi contenuti sintetici e messa in votazione. Per ciascuna

votazione è stato raccolto il grado di consenso in rapporto alla percentuale dei membri favorevoli, dei contrari e degli astenuti. Per alcune parti di maggiore complessità, la votazione è avvenuta a più riprese, comunque una conclusiva sulla parte.

Proposta di istituzione di un “public comment” e di creazione di indicatori

Successivamente alla approvazione, l’opera è stata inserita come allegato scaricabile dal sito del Ministero della Salute e da quello della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

E’ intenzione degli organi di governo istituire, secondo la metodologia del “*public comment*” e al fine di accogliere, per periodi definiti, i commenti da parte dei diversi attori, una serie di strumenti tra cui: sessioni appositamente dedicate in consessi di calibro nazionale presenti sul territorio ed eventuali consultazioni via web.

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

Strategia di disseminazione dell’opera

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

Piano di aggiornamento dell’opera

L’opera sarà soggetta a revisione almeno annuale, o in via straordinaria per la presenza di novità rilevanti (nuove registrazioni o indicazioni, dati innovativi su efficacia e sicurezza di impatto significativo sulla pratica clinica).

Andrea Antinori
Giampiero Carosi
Simone Marcotullio
Francesco Mazzotta
Stefano Vella

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

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

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

Coordinatori Generali

Lazzarin Adriano, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*
Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*

Comitato Esecutivo

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

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
Bini Teresa, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
Bonfanti Paolo, *Azienda Ospedaliera Ospedale L. Sacco, Milano*
Bonora Stefano, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Borderi Marco, *Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Castagna Antonella, *Istituto San Raffaele, Milano*
Cattelan Anna Maria, *Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo*
Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cinque Paola, *Istituto San Raffaele, Milano*
d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
De Carli Gabriella, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
De Luca Andrea, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*
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 Mariangela, *NPS Italia Onlus, Napoli*
Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Floridia Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gabielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Giaquinto Carlo, *Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*
Girardi Enrico, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Gori Andrea, *Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza*
Grossi Paolo, *Università degli Studi dell'Insubria, Varese*
Guaraldi Giovanni, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Lo Caputo Sergio, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
Maggiolo Franco, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Malena Marina, *Centro di Medicina Comunitaria ULSS 20, Verona*
Maserati Renato, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Mussini Cristina, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*
Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
Oleari Fabrizio, *Ministero della Salute - Prevenzione Sanitaria, Roma*
Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Prestileo Tullio, *Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute - Prevenzione Sanitaria, Roma*
Puoti Massimo, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Puro Vincenzo, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Rancilio Laura, *Caritas Italiana, Milano*
Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Rizzardini Giuliano, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
Starace Fabrizio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Sterrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi, Firenze*
Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
Tamburrini Enrica, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Tambussi Giuseppe, *Istituto San Raffaele, Milano*
Tavio Marcello, *Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona*
Torti Carlo, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Tozzi Valerio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Trotta Maria Paola, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Visintini Raffaele, *Istituto San Raffaele, Milano*
Vullo Vincenzo, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
Zuccotti Gian Vincenzo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Ringraziamenti

Dell'Isola Serena, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Manfredini Valeria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Parisi Saverio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pezzoli Maria Chiara, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Zona Stefano, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

PIANO DELL'OPERA

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

Sezione 1 - Adulti e Adolescenti: indicazioni generali

Valutazione e preparazione del paziente
Diagnostica viro-immunologica
Quando Iniziare
Come Iniziare. Come Continuare: semplificazione
Gestione del Fallimento terapeutico e Strategie Alternative
Aderenza e Qualità della Vita
Il Monitoraggio Farmacologico

Sezione 2 – Comorbidità HIV associate

2.a Comorbidità non infettive HIV associate

Malattia cardiovascolare, epatica, dell'osso, lipodistrofia, renale
Disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici
Tumori

2.b Comorbidità infettive HIV associate

Infezione da Virus epatitici
Malattia tubercolare
Infezioni Opportunistiche

Sezione 3 - Popolazioni a cui porre particolare attenzione

Paziente Anziano
Paziente Donna
Paziente Immigrato
Paziente Pediatrico

Sezione 4 - Condizioni a cui porre particolare attenzione

Tossicodipendenza e/o Alcol-dipendenza
Detenzione
Gravidanza

Sezione 5 - Situazioni a cui porre particolare attenzione

Trapianti
Profilassi post-esposizione

Allegati

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

Documenti complementari collegati

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

Riferimenti Bibliografici Generali

SEZIONE 1

Adulti e Adolescenti: indicazioni generali

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

L'inizio della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) è da considerarsi un momento cruciale nella gestione dell'infezione da HIV che necessita:

- di particolare competenza da parte del curante;
- di comprensione e condivisione da parte del paziente.

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

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

Raccomandazioni [AIII]:

- Offrire al paziente un colloquio all'insegna della privacy;
- Garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto e alla risposta alle domande del paziente;
- Spiegare in dettaglio i motivi per i quali è opportuno e/o necessario iniziare la HAART;
- Discutere la tipologia della HAART scelta e le motivazioni che hanno portato a tale scelta.

Al fine di ottimizzare quanto raccomandato ai precedenti punti, si esorta il curante a [1-4]:

- Spiegare i motivi per cui è opportuno iniziare una terapia di combinazione in quel "momento clinico" (per es.: mostrare, possibilmente in forma semplificata, qualche dato che possa far comprendere meglio la ragione per cui il curante ritiene utile l'inizio di un trattamento farmacologico);
- Fare comprendere il razionale delle terapie di combinazione (per es.: perché più farmaci associati? Che effetto hanno? Quali i benefici/conseguenze attese? Quali parametri ci indicheranno l'efficacia della terapia? Cosa "andremo a verificare" nel prossimo prelievo?);
- Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la valutazione clinica;
- Evidenziare i benefici derivanti dalla HAART, nonché i limiti, con particolare attenzione ai possibili effetti collaterali dei singoli farmaci e delle varie combinazioni;
- Precisare che la somministrazione di una HAART non preclude né controindica le possibilità di procreazione;
- Spiegare con chiarezza ed esemplificazioni:
 - Il significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti (perché si consigliano certe modalità di assunzione? Perché è necessario fare attenzione al rapporto cronologico farmaci/cibo? Perché assumere sempre le dosi?);
 - Le conseguenze di una mancata aderenza (incompleta efficacia della cura; emergenza di mutazioni e resistenze ai farmaci assunti);
- Approfondire le conoscenze del paziente considerando:
 - L'ambiente e il contesto sociale in cui vive;
 - Il luogo ed il tipo di lavoro;
 - Le abitudini di vita e i ritmi delle varie attività quotidiane;
 - Le abitudini alimentari e voluttuarie, le terapie convenzionali e non convenzionali in corso, gli interessi ricreazionali;

- La rete affettiva e relazionale su cui il paziente può contare;
- Lo stato psico-fisico del paziente, facendo emergere eventuali comorbidità o componenti ansioso-depressive, eventualmente correlabili a esperienze passate, alla sieropositività o alla prospettiva di iniziare la terapia.

In caso di accettazione del percorso terapeutico si raccomanda al curante di:

- Evidenziare come i controlli ambulatoriali inizialmente più frequenti siano un'ulteriore attenzione alla salute del paziente;
- Sottolineare che vi sono altre opzioni di terapia nel caso il primo regime risultasse mal tollerato o poco efficace. Anche in caso di emergenza di virus resistenti, va ricordata la disponibilità di nuovi farmaci efficaci;
- Avviare un percorso di *counselling* per supportare il paziente e fornirgli gli strumenti per gestire al meglio la nuova fase della malattia;
- Valutare come i tempi e le abitudini di vita saranno condizionate dall'evento terapia;
- Ribadire i concetti già espressi e confermare i vantaggi della cura e la necessità di un'aderenza ottimale, possibilmente indicando con semplicità e chiarezza (anche per iscritto) il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali atti della vita quotidiana;
- Confermare in ogni caso la disponibilità del curante e del centro clinico a garantire al paziente ogni tipo di intervento assistenziale, anche in caso di difficoltà impreviste, assicurando una reperibilità telefonica dedicata;
- Fornire, laddove possibile, al paziente i recapiti di associazioni di pazienti disponibili per un sostegno;
- Riconsiderare l'opportunità di un supporto psicologico e/o sociale.

E' inoltre opportuno rammentare sempre che:

- La proposta di iniziare la terapia deve essere, dopo il colloquio informativo, condivisa con il paziente a cui spetta la decisione finale al riguardo;
- Qualora il paziente si dimostrasse incerto o ancora non pronto a iniziare la terapia, è consigliabile tranquillizzarlo, evitare ogni colpevolizzazione e rimandare la rivalutazione del problema ad una visita successiva;
- Forzare la volontà del paziente è controproducente e può essere la premessa per successivi fallimenti relazionali e terapeutici.

Paziente che viene per la prima volta alla osservazione del curante per cambio di struttura

Oltre a quanto evidenziato in precedenza:

- È opportuno acquisire i dati relativi alla storia personale e clinica del paziente;
- Previo consenso dell'assistito, è consigliabile avere contatti diretti e scambio di informazioni con i sanitari che lo hanno avuto in cura;
- Vanno illustrati organizzazione e percorsi della nuova struttura e vanno presentati al paziente gli operatori con i quali dovrà confrontarsi;
- Laddove necessario, per facilitare l'inserimento del paziente è consigliabile programmare un secondo appuntamento a breve termine (5-7 giorni), in modo da consentire una ulteriore riflessione ed esaudire l'eventuale richiesta di chiarimenti.

Particolari attenzioni per il paziente straniero

E' spesso utile concordare l'assistenza di un mediatore culturale. Il mediatore aiuterà a risolvere i problemi linguistici e consentirà anche di contenere differenze culturali difficilmente conciliabili. Si deve accertare la piena comprensione del tipo di malattia in causa, dei problemi sanitari e terapeutici ad essa associati e della necessità di assumere una terapia indefinitamente.

In particolare:

- Quanto detto in precedenza resta valido anche per il paziente straniero;
- Il diverso contesto linguistico e culturale può richiedere più di un colloquio per stabilire un rapporto di "alleanza terapeutica";
- Dovrebbero essere disponibili presso il centro strumenti descrittivi ed informativi (es.:materiale visivo, grafici, ecc) scritti in una lingua comprensibile al paziente;
- Il paziente deve sapere che in ogni momento del suo percorso di cura un mediatore culturale sarà a disposizione per risolvere eventuali incomprensioni emergenti;
- Laddove il concetto di procreazione è avvertito come essenziale, il paziente va rassicurato sul fatto che l'infezione e/o la terapia non precludono la realizzazione di genitorialità.

Particolari attenzioni per il paziente con infezione recente

Il curante deve poter affrontare in prima persona l'impatto emozionale del paziente, fornendo chiarimenti, informazioni e supporto anche attraverso il coinvolgimento di adeguate professionalità.

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è definita dalla presenza di anticorpi anti HIV-1, confermata da metodica in immuno blotting.

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) [3] e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia).

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili (non rilevabilità, undetectability), e mantenerla per il maggior tempo possibile [AII] [1-3]. Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad altissima sensibilità, si ritiene comunemente che il valore di viremia inferiore a 50 copie/mL rappresenti la soglia di non rilevabilità con un riconosciuto rilievo clinico. Studi sono in corso al fine di verificare se valori di viremia ancora più bassi siano predittivi di outcome clinico (marcatore prognostico) o terapeutico (marcatore di efficacia).

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

Sono divenuti disponibili recentemente altri due metodi commerciali che impiegano Real-Time PCR con sensibilità analitiche di 20-40 copie/mL; le differenze nelle prestazioni delle due metodiche verso i ceppi appartenenti a sottotipi B e non-B, così come i livelli inferiori di sensibilità, sono oggetto di ulteriori miglioramenti [4-6], tuttavia tali metodi già rappresentano, oggi, lo standard of care nella grande maggioranza dei centri qualificati. Il loro utilizzo è pertanto consigliato [BI].

Esiste, tuttavia, una certa variabilità nei valori (almeno 0,3 Log₁₀, fino a 0,5 Log₁₀ considerando anche lo scarto legato alla manualità), e pertanto è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica [AII]. Inoltre, per le stesse ragioni, è importante che il dato di viremia basale (prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, cioè su paziente *naive*) venga confermato da due determinazioni consecutive, eseguite a distanza di non più di tre mesi l'una dall'altra [AII].

E' stato suggerito che i livelli di viremia tra 40-49 copie/mL e < 40 copie/mL siano predittori indipendenti di rebound > 50 e > 400 copie/mL, e di fallimento nei successivi 12 mesi. La soglia di 50 copie/mL potrebbe quindi nel futuro essere riconsiderata [7]. La scelta di un metodo di monitoraggio robusto e sensibile è critica.

Al momento le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di valutazione del fallimento virologico almeno alla soglia di 50 copie/mL [AI].

Nei pazienti naive in follow-up o sottoposti ad un regime terapeutico stabilizzato e di successo, la carica virale dovrebbe essere determinata ogni 3/4 mesi. All'inizio del percorso terapeutico la viremia dovrà essere misurata dopo 4 settimane dall'inizio della terapia per verificare l'efficacia iniziale del trattamento. In tale momento, se la terapia è efficace, si dovrebbe ottenere una

riduzione pari ad almeno 1 Log₁₀ rispetto al basale [AII]; il test deve poi essere ripetuto ogni 4-8 settimane, fino al raggiungimento del valore di non determinabilità [BII].

Il mancato raggiungimento di valori non rilevabili a 6 mesi oppure un incremento della viremia dopo iniziale soppressione suggeriscono l'opportunità di interventi volti a:

- incrementare l'aderenza del paziente al trattamento [AII];
- valutare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci (biodisponibilità) [BIII] e le eventuali interazioni farmacologiche [AII];
- considerare l'esecuzione di *test di resistenza ai farmaci antivirali, raccomandato comunque anche prima dell'esordio della terapia antiretrovirale, per indirizzare al meglio il trattamento [AI].*

Il tutto è finalizzato al raggiungimento e mantenimento di viremia non rilevabile, se necessario modificando il regime terapeutico in uso.

Va segnalato che, soprattutto in caso di viremie pre-terapia particolarmente elevate, il raggiungimento di viremia non rilevabile potrebbe richiedere tempi superiori a 6 mesi. In tali circostanze, un attento monitoraggio della viremia, anche molto ravvicinato, può permettere di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da un lento e graduale decadimento della viremia stessa [BII]. In questi casi "dubbi", ai fini di ridurre il rischio di evoluzione virale verso un ceppo resistente, può essere considerato un utilizzo preferenziale di farmaci ad alta barriera genetica [CIII].

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

Resistenze

La prevalenza di farmaco-resistenze in pazienti *naive* alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 10%. Essa risulta essere significativamente più elevata in pazienti con sierconversione recente [8-10]. Va sottolineato che tale prevalenza di resistenze del 10% è molto variabile sul territorio, e si discosta anche in modo molto significativo da regione a regione, e anche da zona a zona, dipendendo essa da molteplici fattori soggetti a grande variabilità territoriale.

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

In tutti questi casi il test di resistenza rappresenta uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento per lungo tempo della viremia non rilevabile, e dell'omeostasi immunitaria e clinica [AI].

L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la scelta della terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, ed è il caso italiano, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore a 1% [11]; allo stesso modo, in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia [12-14].

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

In particolare:

- In pazienti *naive*, dovrebbe venire sottoposto a test di resistenza il campione più vicino possibile al momento della diagnosi dell'infezione, sia che si tratti di pazienti con infezione acuta o recente, sia che si tratti di pazienti in cui la datazione dell'infezione non è ben definibile [AIII]. La ripetizione del test di resistenza in pazienti *naive*, al momento dell'inizio della terapia non è generalmente raccomandato. Tuttavia, in pazienti selezionati in cui si riconosca una perpetuazione di comportamenti a rischio, la ripetizione del test di resistenza potrebbe venire considerata, dato il possibile rischio di superinfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti [BIII].
- I pazienti *in fallimento virologico* (due determinazioni consecutive della viremia >50 copie/mL) vanno sottoposti a test di resistenza al fine di impostare al meglio la terapia antivirale successiva. E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia fallita è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi (come accade in caso di test eseguito durante sospensione della terapia, con conseguente reversione, parziale o totale, delle mutazioni sviluppatasi durante il fallimento).
- Il test ha alte probabilità di successo in caso di viremia ≥ 500 copie/mL. In individui con viremia tra 100 e 500 copie/mL, il test ha tassi di successo ancora largamente superiori al 50%, e pertanto va comunque considerato [BII]. Infine, in diversi centri italiani il test viene eseguito con successo e di routine anche a viremie rilevabili ma inferiori a 100 copie/ml, e pertanto può essere considerato informativo e riproducibile anche a tali livelli [BII] [15].

Valutazione e interpretazione della resistenza ai farmaci antiretrovirali

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

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

Il *deep-sequencing* è stato utilizzato per valutare l'impatto di specie minoritarie (presenti con prevalenza <15%) resistenti sulla risposta virologica a diversi regimi antiretrovirali. L'impiego di

test di resistenza ultrasensibili è attualmente limitato dalla complessità tecnica di queste metodiche e dalla mancanza di una metodica standardizzata validata [CII].

Tale metodologia necessita pertanto di ulteriore validazione prima del suo ingresso nella pratica clinica [16].

Considerando le conoscenze, l'esperienza accumulata, la trasferibilità pratica, la diffusa disponibilità sul territorio e i costi, attualmente si preferisce l'impiego dei test genotipici rispetto ai test fenotipici, accompagnati da interpretazione delle sequenze genetiche virali tramite algoritmi gestionali (interpretazione virologica) o, meglio, da interpretazione di esperti che possano avvalersi, nella valutazione del test, anche di parametri aggiuntivi quali eventuali test di resistenza precedenti, dati immunovirologici e terapeutici (interpretazione virologica e clinica). L'interpretazione migliore è ottenibile in queste ultime condizioni [AII]. Una valutazione aggiuntiva con test fenotipici può essere utile per i pazienti con quadri di resistenza complessi [BIII].

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

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

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

Come per ogni altro test di laboratorio, anche i risultati dei test di resistenza dovrebbero venire interpretati nel contesto di una prospettiva globale che tenga conto della storia farmacologica del paziente (in particolare, evidenza di mutazioni di resistenza in test precedenti e precedenti fallimenti virologici), dell'opinione di esperti (non solo per quanto attiene al mero aspetto virologico, ma anche per quanto concerne le strategie di terapia antiretrovirale), dell'aderenza del paziente al trattamento e delle caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci prescritti [12, 17, 18]; [AI].

In particolare, è essenziale la valutazione della resistenza anche alla luce di precedenti test, data la possibilità che alcune mutazioni siano scomparse nel tempo dal plasma, ma permangano nei

reservoir. Il rilievo di precedenti fallimenti virologici o di resistenze emerse in precedenti test di resistenza rappresentano infatti indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente resistenti, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test per ragioni connesse alla sensibilità della metodica 21] [AII].

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

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

Inibitori di superficie

In merito alla nuova classe degli antagonisti del co-recettore CCR5, la sensibilità o resistenza è legata innanzi tutto al tropismo della popolazione virale infettante. La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è anche la sola ad essere suscettibile a questa classe di farmaci. Il virus che, invece, utilizza l'altro co-recettore, CXCR4 (tropismo X4), sfugge all'azione degli antagonisti del CCR5. Pertanto, nel definire la presenza di resistenza a questa classe assumono importanza i test che rilevano il tropismo della popolazione virale infettante. Al momento è raccomandato un test per la determinazione del tropismo corecettoriale ogni qualvolta venga preso in considerazione l'uso di un antagonista al CCR5 [AI]. Inoltre, il test per il tropismo è consigliato per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5 [AII]. La presenza di virus R5-tropico prevale sia nei pazienti *naive* sia nei pre-trattati anche se, nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale, la prevalenza dei virus puramente R5-tropici tende a ridursi (>80% riscontrato in popolazioni *naive* al 50-59% negli *experienced* – pre-trattati), mentre viene favorita la comparsa di popolazioni miste (18-19% in *naive*, 41-48% in *experienced*). Le popolazioni totalmente X4-tropiche rimangono residuali (<1% in *naive*, 0.5-4% in *experienced*) [20-25].

In relazione al sistema diagnostico da utilizzare per la determinazione del tropismo virale, i principali studi su pazienti *naive* e su trial con farmaci antagonisti del CCR5 sono stati condotti con il test fenotipico TROFILE, registrato da Monogram (CA, USA), disponibile anche nella sua versione più sensibile ESTA dalla metà del 2008; questo test soffre però di limitazioni logistiche e di alti costi, che hanno reso necessario lo sviluppo di test alla portata di una rete diffusa di laboratori. Allo scopo sono stati da tempo sviluppati algoritmi interpretativi della sequenza genotipica di V3 da utilizzare per predire il tropismo virale (*inferred tropism*), ed è disponibile letteratura consistente sulla loro specificità e sensibilità in relazione a TROFILE [26]. Un recente studio, condotto su una coorte limitata di pazienti, ha inoltre mostrato come la sensibilità (e quindi la capacità di rilevare specie con tropismo X4) della metodica di *ultra-deep sequencing* del V3 sia paragonabile a quella dell'ESTA [28]. Questo studio necessita però di ulteriori conferme da studi clinici [27]. Il *deep sequencing* infine è stato dimostrato avere la stessa sensibilità dell'ESTA rivalutando retrospettivamente tre studi clinici su pazienti *experienced* ed uno su *naive* trattati con maraviroc [29].

I dati sulla validazione prospettica dell'uso del test genotipico del tropismo sulla risposta virologica ad una terapia antiretrovirale contenente un antagonista del CCR5 sono ancora limitati, anche se gli studi di coorti francesi e tedesche mostrano una sostanziale attendibilità del test genotipico nel guidare l'uso degli inibitori del CCR5 nella pratica clinica [30].

I differenti algoritmi interpretativi sono in continuo aggiornamento [31, 32] e vengono progressivamente validati per sottotipi non-B [33, 34], in quanto inizialmente validati solo per il sottotipo B.

Non è possibile ad oggi raccomandare un algoritmo rispetto ad un altro, ma deve essere sottolineato che una scelta terapeutica che si avvalga del solo test genotipico è possibile solamente se operata dal clinico con l'ausilio di una *Expert Opinion* virologica molto qualificata per l'esecuzione e l'interpretazione del test virologico; è al momento difficile individuare e definire con Linea Guida tale *Expert Opinion*. Una rete di laboratori che è in grado di effettuare il sequenziamento genotipico e la relativa interpretazione critica si è recentemente costituita in Italia ed ha provveduto alla reciproca validazione ed al confronto dei suoi risultati rispetto ad ESTA. I risultati ottenuti mostrano che il genotipo è in grado di discriminare, in modo clinicamente utile, i pazienti con ceppi R5 rispetto a quelli con ceppo prevalente X4 o dual, e che tale test può essere utilizzato nella pratica clinica [BII].

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

Il test genotipico del tropismo può inoltre essere effettuato sul DNA provirale e trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5 in soggetti con viremia < 50 copie/mL. Al momento esso non rappresenta un'ipotesi raccomandabile, essendo ancora in corso studi che permetteranno di valutare tale test nella pratica clinica in pazienti con viremia controllata.

Integrasi

In merito alla nuova classe degli inibitori dell'integrasi, che agiscono attraverso l'inibizione dell'integrazione del DNA provirale nel genoma ospite, è opportuno specificare che il meccanismo d'inibizione che questi farmaci esercitano sull'enzima integrasi dipende strettamente dal loro legame al sito attivo dell'enzima, e sono state identificate alcune mutazioni nel sito di legame di questi farmaci all'enzima in grado di determinare farmaco-resistenza e di influenzare la capacità replicativa virale (i dati sono preliminari e riguardano al momento oltre venti codoni) [35-36].

Il sequenziamento di questo enzima è ormai parte integrante di per sé della procedura diagnostica di rilevazione delle resistenze ai farmaci. Ad oggi tale test non è ritenuto necessario nei soggetti *naive*, poiché le mutazioni correlate all'unico farmaco registrato non hanno ancora raggiunto una diffusione tale nei soggetti in fallimento virologico da lasciare ipotizzare una trasmissione importante di virus resistenti. Tuttavia, il suo uso è consigliato nei pazienti *naive* ad inibitori dell'integrasi che iniziano tali farmaci, al fine di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento [BII]. Il test è indicato al momento del fallimento di regimi contenenti inibitori dell'integrasi, anche in vista della disponibilità di altri inibitori dell'integrasi potenzialmente cross-resistenti [AII].

Inibitori della fusione

Anche per la classe degli inibitori della fusione, che agiscono attraverso l'inibizione della glicoproteina gp41 in grado di mediare la fusione tra la particella virale e la cellula ospite, sono state identificate mutazioni in grado di conferire farmaco-resistenza. Il sequenziamento della gp41 è

indicato al momento del fallimento di regimi contenenti inibitori della fusione [AII], e nei pazienti *naive* agli inibitori della fusione che iniziano tale farmaco al fine di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento [BII]. Il sequenziamento della gp41 può essere inoltre utile nei pazienti che benché siano stati già trattati con inibitori della fusione, debbano iniziare nuovamente tali farmaci al fine di verificare l'eventuale persistenza delle mutazioni associate a resistenza a questa classe farmacologica che potrebbero compromettere la risposta virologica al trattamento [BII].

Altri segmenti del genoma virale

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

HIV-2

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

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

Nel caso degli inibitori della proteasi, esistono alcune mutazioni nell'HIV-2 che possono alterarne in parte l'efficacia. In tali circostanze, l'uso degli inibitori della proteasi rimane consigliabile, ma con un'attenta selezione di quelli aventi un profilo di efficacia a maggior potenza. L'uso degli inibitori della proteasi senza *booster* di ritonavir non è consigliabile [BIII].

Mancano evidenze chiare riguardo l'efficacia dei farmaci di nuova generazione, tuttavia dati preliminari indicano una buona efficacia sia di raltegravir sia di maraviroc contro HIV-2. In assenza di strumenti diagnostici in grado di fornire elementi per la selezione di tali farmaci, il loro uso nei pazienti con infezione da HIV-2 rimane su base empirica [BII].

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

Metodiche innovative

Determinazione di quasispecie virali minoritarie

La presenza di quasispecie minoritarie resistenti a NNRTI, non rilevata con il sequenziamento di popolazione e determinata retrospettivamente in soggetti *naive* con metodiche di RT-PCR allele-specifiche (AS) è stata correlata a fallimento virologico di HAART contenenti EFV o NVP [37]. Con la stessa metodica analoghi risultati sono riportati per combinazioni di mutazioni in posizione 65, 103, 181 e 184 [38].

In soggetti *experienced* varianti minoritarie resistenti ad NNRTI determinate con AS-RT-PCR sono state associate a ridotta risposta virologica verso combinazioni contenenti EFV [39].

L'utilizzo del sequenziamento ad alta processività (*deep sequencing*) è al momento riservato ad un ambito di ricerca clinica e non sono disponibili dati di analisi costo-beneficio. Tale metodica però, permettendo la rilevazione simultanea di tutti i polimorfismi di interesse, potrebbe essere di maggiore impatto rispetto alla RT-PCR allele-specifica, evidentemente mirata solo su mutazioni pre-definite. Al momento tuttavia non sussistono evidenze tali da proporre l'utilizzo di tale test nella pratica clinica [CIII].

Determinazione quantitativa del DNA provirale

Sono disponibili numerosi studi sul carico del DNA provirale nelle cellule mononucleate del sangue periferico. E' stato proposto come marcatore surrogato di progressione nel soggetto *naive* [40], e sembra avere un ruolo predittivo nelle interruzioni strutturate di terapia [41, 42]. In pazienti in terapia di successo è stata descritta una relazione con la situazione viro-immunologica precedente alla terapia, e con la qualità e durata della terapia; tali informazioni derivano per lo più da osservazioni *cross-sectional* e non producono conclusioni univoche [43], o si basano su un numero limitato di osservazioni [44].

Sebbene gli esperti possano intravedere per il DNA un ruolo anche nella valutazione sull'opportunità di *switch* e semplificazioni della terapia, o sul loro timing, tale parametro al momento non ha definitiva validazione come marcatore surrogato, e manca di consistenti dati ottenuti da studi longitudinali [CII].

Inoltre i sistemi di misura, disponibili come metodiche di *Real-Time PCR*, sono effettuati secondo protocolli pubblicati, nell'ambito di laboratori di ricerca, ma non sono disponibili in preparazioni commerciali approvate da Autorità Regolatorie.

Per tali ragioni, il test di quantificazione del DNA provirale non è oggi consigliato nella pratica clinica corrente. Data però la sua potenziale importanza (anche e soprattutto in considerazione del sempre crescente numero di pazienti in successo terapeutico), e il rilievo patogenetico del DNA provirale, sono auspicabili studi che dirimano la questione dell'uso del test di quantificazione del DNA provirale nella pratica clinica corrente.

Capacità replicativa virale (test di fitness)

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

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

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

Tipizzazione linfocitaria

La quantificazione della conta linfocitaria CD4+ è un marcatore prognostico essenziale. Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche [AI].

La conta dei CD4+ rappresenta l'indicatore migliore di un rischio di sviluppare patologie AIDS-correlate, più attendibile della determinazione di HIV-RNA in pazienti in trattamento con antiretrovirali [1]. In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, i CD4+ si riducono approssimativamente del 4%/anno. In risposta alla terapia, l'incremento è variabile tra le 50-100 cellule/ μ L in quei pazienti con sostenuta risposta virologica. In una quota considerevole di soggetti (25% ca.), questo incremento può non essere osservato del tutto o può essere di entità inferiore o fluttuante.

Malgrado la standardizzazione delle tecniche di immunofenitipizzazione abbia consentito un progressivo miglioramento della qualità delle analisi [2], permane una elevata variabilità che porta ad errori tanto più ampi quanto più la conta dei CD4+ risulta inferiore a 200 cellule/ μ L [3]. *Pertanto qualsiasi decisione clinica dovrebbe essere presa sulla scorta di almeno due misurazioni consecutive [AII].*

Tempistica del monitoraggio

La conta dei CD4+ andrebbe ripetuta dopo 1 mese dall'inizio della terapia antiretrovirale e, successivamente, ogni 3-4 mesi in fase di stabilità. In quei pazienti con recupero immunologico insoddisfacente (< 50-150 cellule/ μ L per anno), il monitoraggio immunologico dovrebbe essere più frequente (2/3 mesi) [BI].

In seguito a sospensione della terapia antiretrovirale, si registra solitamente un rapido incremento della viremia ed un successivo decremento della conta CD4+. Pertanto, qualora la terapia dovesse essere interrotta, è importante ripetere la conta dei CD4+ con una frequenza molto maggiore (ad esempio ogni 1/2 mesi) [AII].

In pazienti con terapia stabile e viremia stabilmente soppressa e CD4+ > 500, il monitoraggio immunofenotipico potrebbe essere effettuato anche ogni 6 mesi [CII].

Percentuale dei CD4+

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

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

Marcatore fenotipici aggiuntivi

E' stato proposto l'impiego di marcatori fenotipici aggiuntivi quali l'associazione di CD4/CD45/CD8/CD38 [4], che sostituiscano la quantificazione delle CD3/CD4 e CD3/CD8, e in grado di dare informazioni attendibili anche sul grado di immunoattivazione, che sta assumendo un ruolo sempre più rilevante nel monitoraggio clinico dei pazienti HIV+ [CII]. Inoltre sono stati proposti altri marcatori immunologici per misurare il livello di attivazione immunitaria in soggetti con infezione da HIV. In particolare, CD27 solubile, CD14 solubile e Th17 correlano con i livelli di lipopolisaccaride solubile (LPS), il cui dosaggio risulta però problematico e poco attendibile. Malgrado il fenomeno della traslocazione microbica sia stato dimostrato essere un importante determinante di attivazione e di danno del sistema immunologico, non sono ad oggi disponibili metodiche di routine che consentano di quantificare questo fenomeno in pazienti seguiti in un setting clinico.

Pazienti non rispondenti dal punto di vista immunologico

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

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

HIV-2

L'espressione di MHC classe II (HLA-DR) sui linfociti T CD4+ è stato descritto come il marcatore più attendibile di attivazione cellulare in soggetti con infezione da HIV-2 e correla con la viremia plasmatica e l'associazione tra aumentata espressione di HLA-DR sulle cellule T e progressione di malattia è stata dimostrata sia in HIV-1 [5] SIA in HIV-2 [6]. In soggetti con infezione da HIV-2, la quantificazione dell'espressione di HLA-DR sui linfociti CD4+ potrebbe essere utile per discriminare indirettamente (nell'impossibilità di quantificare la viremia di HIV-2) soggetti a bassa o alta viremia [7].

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta

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

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

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

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

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

E' stato ipotizzato che il trattamento dell'infezione acuta possa essere indicato in quanto potrebbe ridurre la gravità e la durata dei sintomi, limitare il danno immunitario e la disseminazione dell'infezione che si verifica in questa fase. Tuttavia, una revisione di 33 studi clinici non ha messo in evidenza benefici clinici a medio-lungo termine dell'inizio del trattamento antiretrovirale nella fase di acuzie dell'infezione [8]. Simili risultati sono riportati anche in studi più recenti [9-12]. Allo stesso modo non esistono dati conclusivi su un possibile effetto del trattamento precoce su specifici parametri virologici o immunologici [13-17]. Infine, non è a tutt'oggi determinato quale sia la durata ottimale di un trattamento iniziato durante l'infezione acuta [18], ma è probabile che esso debba essere continuato indefinitamente.

Raccomandazioni

- I pazienti con infezione da HIV acuta o recente vanno valutati anche per la presenza di altre infezioni a trasmissione sessuale che possono essere state acquisite parallelamente all'infezione da HIV [AII].
- Allo stato attuale delle conoscenze non è raccomandato l'inizio del trattamento antiretrovirale in tutti i pazienti con infezione acuta o infezione recente da HIV.

- Il trattamento è fortemente raccomandato nei pazienti con infezione acuta che presentino sintomatologia grave (ad es.: sintomi neurologici) [AII].
- L'inizio tempestivo del trattamento è fortemente raccomandato in pazienti che presentino infezioni opportunistiche durante l'infezione acuta [AII] e donne gravide [AI].
- L'inizio del trattamento va anche preso in considerazione in pazienti che abbiano una conta di linfociti CD4+ < 350 cellule/ μ L se tale valore persiste dopo il terzo mese dalla sierconversione [BII].
- Tutti i pazienti con infezione acuta o recente vanno sottoposti ad un attento monitoraggio viro-immunologico per i primi sei mesi contagio dalla sierconversione. Trascorso tale termine ogni decisione sull'inizio della terapia va assunta secondo i criteri stabiliti per l'infezione cronica [AII].
- In ogni caso, laddove si ravvisi l'opportunità di iniziare la terapia antiretrovirale, è auspicabile che il paziente venga inserito in un trial o comunque in uno studio controllato al fine di acquisire nuove conoscenze sulle strategie terapeutiche in questa tipologia di pazienti [BIII].

Si faccia riferimento alla Tabella 1 per il riassunto delle suddette indicazioni.

Infezione cronica in assenza di sintomi di AIDS conclamato

Risultati pubblicati di recente suggeriscono come sia auspicabile un inizio più precoce della terapia rispetto a quanto suggerito dalle precedenti linee guida. Tuttavia, tali risultati devono essere valutati criticamente, sulla base di alcune considerazioni.

Uno studio randomizzato prospettico [1] ha confermato l'indicazione al trattamento quando i CD4+ sono > 200 cellule/ μ L. Non sono al momento disponibili risultati di studi prospettici randomizzati che delineino con precisione il momento opportuno per iniziare la terapia antiretrovirale a valori di CD4+ più elevati. Alcuni studi osservazionali di coorte (NA-ACCORD e ART-CC) hanno dimostrato un rischio mortalità e di eventi AIDS inferiore in pazienti che avevano iniziato la HAART in presenza di conte linfocitarie CD4+ più elevate [2, 3]. In particolare, lo studio NA-ACCORD ha valutato anche coloro che avevano iniziato la terapia con CD4+ \geq 500 cellule/ μ L osservando, anche in questo gruppo di pazienti, una mortalità (per qualsiasi causa) ulteriormente ridotta rispetto a coloro che avevano iniziato la terapia più tardivamente. Tuttavia, è probabile che coloro che avevano iniziato più precocemente fossero più motivati e, di conseguenza, più aderenti alla terapia; pertanto, è verosimile come il beneficio potrebbe non intendersi solo come conseguenza dell'assunzione più precoce di farmaci, ma forse anche come effetto di una migliore risposta al trattamento. Un recente modello matematico ha stimato invece come la terapia dovrebbe essere iniziata quando i CD4+ scendono a valori < 319 cellule/ μ L per ottenere il massimo beneficio sul rischio di progressione ad AIDS e morte, mentre, per quanto riguarda la qualità di vita e la conta CD4+ i *cut-off* per l'inizio della terapia dovrebbero salire a 397 e < 500 cellule/ μ L, rispettivamente [4].

In merito al recupero immunologico, tutti gli studi dimostrano che esso è condizionato dalle conte di CD4+ di partenza. In particolare:

- dati dalla coorte EuroSida evidenziano come il recupero immunologico sia evidente anche dopo anni dall'inizio della terapia nei pazienti soppressi, ma in soggetti con bassi CD4+ al nadir, le conte di CD4+ non raggiungono mai i valori osservati in soggetti che iniziano la terapia più precocemente [5];

- dati da uno studio multicentrico in USA mostrano come, dopo più di 4 anni di soppressione virologica e nonostante recuperi annuali maggiori, si osservi che, in coloro che iniziano la terapia a più bassi livelli di CD4+, la probabilità di raggiungere la soglia di recupero di più di 500 cellule/ μ L sia minore in coloro che iniziano il trattamento con CD4+ < 350 cellule/ μ L rispetto a quelli che iniziano a livelli superiori [6];
- analoghi risultati al precedente punto si sono evidenziati in uno studio randomizzato, in cui le curve di incremento delle conte dei CD4+ in relazione ai valori di base risultavano parallele, e quindi soggetti con basse conte al basale non raggiungevano mai un numero di CD4+ sovrapponibile a soggetti che iniziavano la terapia con conte superiori. Questo era vero per tutte le stratificazioni di CD4+, da < 200 cellule/ μ L a > 500 cellule/ μ L [7].

Riguardo la possibile tossicità dei farmaci antiretrovirali, è da segnalare come i regimi attualmente in uso in prima linea abbiano mostrato una maggiore tollerabilità nel breve-medio termine rispetto a regimi in uso precedentemente. Va tuttavia sottolineato che a tutt'oggi non sono disponibili né dati sulla tossicità a lungo termine né sulle nuove tossicità in corso di terapia con nuovi farmaci/regimi. E' stato dimostrato che i pazienti che hanno iniziato la terapia più tardivamente (con conte di CD4+ < 200 cellule/ μ L) hanno riportato un rischio di alcune tossicità, quali insufficienza renale o neuropatia periferica, superiore nel breve termine [8].

La maggior potenza degli attuali regimi è associata a un minor rischio di selezionare mutazioni virali associate a farmaco resistenza e la selezione di mutanti resistenti si è osservata più frequentemente in soggetti che avevano iniziato la terapia con conte di CD4+ più ridotte [9].

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

- Età: il recupero immunitario in corso di terapia antiretrovirale è più lento e incompleto con l'avanzare dell'età [10]. Ciò si traduce in possibili conseguenze cliniche soprattutto in soggetti che iniziano la terapia tardivamente. Peraltro, con l'aumentare dell'età, aumenta la frequenza di possibili co-morbidità e il rischio di patologie HIV e non-HIV correlate.
- Le co-morbidità: la tendenza attuale è quella di intendere la storia naturale dell'infezione da HIV come priva di un periodo totalmente asintomatico. Infatti, anche durante il periodo cosiddetto "asintomatico" si possono verificare condizioni cliniche non-AIDS-definienti, ma possibilmente correlate o facilitate dalla immunodepressione indotta dall'infezione stessa, l'aumento del rischio cardiovascolare [11], la presenza di HAND (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders*) [12] o la HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*) [13]. In particolare per quanto riguarda la HIVAN ma anche per i disordini neuro-cognitivi [14], è dimostrata che vi è la possibilità di indurre un miglioramento della sintomatologia a seguito di trattamento con HAART.
- Riguardo le neoplasie non-AIDS-definienti, l'incidenza risulta più elevata nei soggetti con infezione da HIV che nella popolazione generale. Inoltre, almeno per alcuni tumori in particolare, l'incidenza è più elevata in pazienti con conta linfocitaria T-CD4+ più bassa [15, 16]. Inoltre, la chemio- e/o radioterapia rischiano di aggravare il deficit immunologico HIV-correlato. Per queste ragioni, sebbene non vi sia alcuno studio che dimostri una migliorata prognosi della malattia tumorale non-AIDS-definente a seguito dell'inizio di HAART, appare opportuno suggerire di iniziare la HAART, prima o insieme a chemio-/radio-terapie.
- La coinfezione con HBV: essa deve essere considerata un fattore che può incidere sulla scelta di iniziare il trattamento poiché l'efficacia di alcuni farmaci (tenofovir, lamivudina, emtricitabina)

nei confronti sia di HBV sia di HIV può prevenire una progressione del danno epatico e sopprimere la replicazione virale di HBV [17].

- La coinfezione da HCV è stata associata ad una immunoriconoscimento meno efficace in corso di terapia antiretrovirale [18] e per tale ragione la presenza di epatite cronica da HCV va considerata come condizione favorente un inizio più precoce della terapia. Peraltro, la terapia antiretrovirale consente di mantenere a livelli adeguati la conta CD4+ che si riduce a seguito di terapia specifica per HCV (Peg-interferone).
- Lo stato di gravidanza: è ampiamente dimostrato come la terapia antiretrovirale abbia virtualmente azzerato la trasmissione verticale di HIV attraverso i programmi di prevenzione PMTCT (*prevention of mother to child transmission*) [19].
- Alcune linee guida [20] indicano come, di fronte a coppie sierodiscordanti, l'incentivo a iniziare la HAART possa essere maggiore secondo il concetto di "trattare per prevenire la trasmissione sessuale". È stato osservato in diversi studi come la soppressione virale diminuisca sensibilmente il contagio per via sessuale [21] e come il rischio di trasmissione si riduca significativamente in coppie discordanti in cui il "caso indice" assuma la HAART [22].

Indicazioni guidate dalla conta linfocitaria CD4+

- Pazienti con conta CD4+ < 200 cellule/μL: è fortemente raccomandato l'inizio immediato della terapia [AI].
- Pazienti con conta CD4+ compresa tra 201 e 350 cellule/μL: l'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato [AII]. Occorre tenere comunque presente l'importanza di preparare adeguatamente il paziente ad affrontare la terapia stessa.
- Pazienti con conta CD4+ compresa tra 351 e 500 cellule/μL: è moderatamente raccomandato l'inizio del trattamento in tutti i pazienti [BII]. L'inizio terapia è, invece, fortemente raccomandato, in presenza di uno o più dei seguenti fattori:
 - Decremento di CD4+ ≥ 100 cellule/μL ogni anno [AII];
 - Carica virale > 100.000 copie/mL [AII];
 - Età del paziente > 50 anni [AII];
 - Epatite cronica da HCV [AII];
 - Rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio > 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di *Framingham*) [BIII].
- Pazienti con conta CD4+ > 500 cellule/μL: non è raccomandato l'inizio della terapia. Può tuttavia venire considerato il trattamento, in presenza di una solida motivazione da parte del paziente, e in presenza dei fattori indicati al punto precedente [CII].

Nota: La valutazione della conta assoluta dei linfociti CD4+ come criterio per l'inizio della terapia rimane il parametro più utilizzato e validato. Dati recenti hanno però dimostrato come anche la percentuale dei CD4+ ed il rapporto CD4/CD8 possano avere un ruolo nella valutazione dell'assetto immunologico perché più stabili nel tempo e predittori indipendenti di evoluzione a AIDS [23], di insorgenza di tumori [24] ed accidenti cardiovascolari [25]. Peraltro, una quota minoritaria di pazienti mantiene una stabilità immunologica ed è quindi possibile che questa tipologia di pazienti non benefici di un inizio precoce di terapia. Può quindi essere utile il monitoraggio dell'assetto

immunitario valutando la riduzione (o slope) della conta CD4+ nella decisione di iniziare la HAART.

Indicazioni guidate da condizioni concomitanti, indipendentemente dalla situazione immunovirologica

- Gravidanza: nelle pazienti HIV positive in stato di gravidanza, è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale indipendentemente dai valori di CD4+ e viremia [AI] con l'obiettivo di impedire la trasmissione verticale di HIV.
- Pazienti affetti da HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*): in questo tipo di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale a prescindere dai livelli di CD4+ e viremia [AII] poiché il trattamento è associato ad una maggiore sopravvivenza ed ad una possibile guarigione dell'insufficienza renale.
- Pazienti con patologie potenzialmente correlate all'infezione da HIV (quali quelle incluse nel gruppo B della classificazione CDC 1993): in questa categoria di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale [AII].
- Pazienti con neoplasie non-AIDS definenti: è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale [AIII].
- Pazienti affetti da HAND (*HIV-associated Neurocognitive Disorders*): è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale [AII].
- In presenza di condizioni che comportino elevato rischio di trasmissione secondaria (es.: nel caso di coppie stabili sierodiscordanti), moderatamente raccomandato solo in caso di paziente motivato [BII].
- Pazienti con epatite cronica B in cui vi sia indicazione al trattamento con analoghi nucleos(t)idici che necessitano di trattamento: in questa categoria di pazienti è fortemente raccomandato l'inizio della terapia antiretrovirale con farmaci ad azione anche nei confronti di HBV, a prescindere dai livelli di CD4+ e viremia [AII].

Si faccia riferimento alla Tabella 2 per il riassunto delle suddette indicazioni.

Infezione cronica con AIDS

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

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

Nel caso di alcune patologie, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, l'encefalopatia da HIV, la *wasting syndrome*, le enteriti da *Cryptosporidium* o da *Microsporidia*, la terapia antiretrovirale va intrapresa immediatamente, poiché rappresenta l'unica terapia delle manifestazioni cliniche o è

stata chiaramente associata ad un beneficio in termini di risposta al trattamento della patologia in atto. Per quanto riguarda altre infezioni opportunistiche bisognerà distinguere a seconda delle stesse: per quanto riguarda la polmonite da *P.jirovecii*, un recente studio randomizzato eseguito in pazienti con infezione opportunistica in atto (prevalentemente polmoniti da *P.jirovecii*, polmoniti batteriche e rare criptococcosi) ha dimostrato che l'inizio precoce della terapia antiretrovirale, ad un tempo mediano di 12 giorni [IQR, 9–13 giorni] dalla diagnosi, rispetto a 45 giorni [IQR, 41–55 giorni], era associato ad una riduzione significativa di nuovi eventi AIDS e morte, senza che vi fosse un incremento significativo di IRIS o tossicità farmacologia [1]. Per quanto riguarda la tubercolosi polmonare uno studio randomizzato condotto in Sud Africa ha evidenziato come l'inizio della terapia antiretrovirale ad un tempo medio di circa 70 giorni da quello dell'inizio della terapia antitubercolare fosse associato ad una minore mortalità rispetto a un inizio dopo una media di circa 300 giorni indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4+, tuttavia tale trial non chiarisce quale sia il momento ottimale di inizio durante i primi due mesi di terapia antitubercolare [2]. L'opportunità di inizio della terapia antiretrovirale al termine della terapia antitubercolare di induzione con gli abituali 4 farmaci antibiotici viene confermata anche da uno studio effettuato in Vietnam in pazienti affetti da meningite tubercolare. In tale contesto l'inizio precoce della terapia antiretrovirale contemporaneamente alla terapia antitubercolare di induzione era associato ad una maggior incidenza di effetti collaterali di grado 3 e 4 nei rispetto a un inizio dopo 2 mesi dalla diagnosi [3].

Anche la localizzazione meningea di altre infezioni opportunistiche non sembrerebbe beneficiare di un inizio precoce della terapia antiretrovirale. Infatti, uno studio randomizzato condotto in Zimbabwe in pazienti con meningite criptococcica ha evidenziato un netto aumento della mortalità nel braccio con inizio precoce (entro 72 ore dalla diagnosi) rispetto a quello ad inizio più tardivo (10 settimane dopo la diagnosi) [4].

In ultima analisi, in presenza di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostruzione o IRIS, quali meningite criptococcica o infezioni da micobatteri atipici, malattia da *Cytomegalovirus*, sembra più opportuno un inizio della terapia più tardivo [5,6].

Per quanto riguarda i pazienti affetti da neoplasie HIV correlate quali il *Sarcoma di Kaposi* e il *linfoma non-Hodgkin*, la terapia antiretrovirale dovrà essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi [7,8].

Inoltre, considerando l'effetto immunodepressivo della chemioterapia, che potrebbe sommarsi a quello determinato dall'infezione da HIV esponendo quindi i pazienti allo sviluppo di infezioni opportunistiche ulteriori, si consiglia di iniziare la terapia antiretrovirale anche in pazienti con diagnosi di tumori non-HIV correlati pur tenendo conto delle possibili interazioni farmacologiche [9-11].

Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con AIDS

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

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

- Pazienti con leucoencefalopatia multifocale progressiva, encefalopatia da HIV, *wasting syndrome* ed enteriti da *Cryptosporidium* o da *Microsporidia*, è fortemente raccomandato un inizio immediato della terapia antiretrovirale [AII].
- Pazienti con polmonite da *P.jirovecii*: è fortemente raccomandato un inizio del trattamento entro le prime 2 settimane dalla diagnosi [AI].

- Pazienti con tubercolosi polmonare a prescindere dal valore dei CD4+ e della viremia: è fortemente raccomandato un inizio del trattamento entro i primi 3 mesi di terapia antitubercolare [AI].
- Pazienti affetti da meningite tubercolare indipendentemente dal valore dei CD4+ e della viremia: è moderatamente raccomandato un inizio del trattamento al termine dei 2 mesi di terapia a 4 farmaci [BI].
- Pazienti con meningite criptococcica: è fortemente raccomandato iniziare la terapia antiretrovirale al termine della terapia di induzione per tale infezione opportunistica [AI].
- Pazienti con malattia da micobatteri atipici: è opzionale, ove possibile, un inizio della terapia antiretrovirale entro 4 settimane di terapia per la micobatteriosi [CIII].
- Pazienti con malattia da CMV: è opzionale, ove possibile, un inizio della terapia antiretrovirale alla fine della fase di induzione del trattamento per CMV [CIII].
- Pazienti affetti da neoplasie AIDS-definienti (*Sarcoma di Kaposi* e il *linfoma non-Hodgkin*) e non-AIDS definienti: è fortemente raccomandato iniziare la terapia antiretrovirale immediato e comunque prima dell'inizio di un'eventuale chemioterapia [AII].

Si faccia riferimento alla Tabella 3 per il riassunto delle suddette indicazioni.

Tabella 1- Paziente con infezione acuta

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
Infezione acuta o siero conversione recente	Non raccomandato	
Infezione acuta con grave sintomatologia	Fortemente raccomandato *	[AII]

* laddove la terapia venga iniziata, è consigliato l'inserimento, quando possibile, in uno studio clinico controllato [BIII]

Tabella 2- Paziente con infezione cronica

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	RACCOMANDAZIONE AL TRATTAMENTO	FORZA/EVIDENZA
AIDS	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AI]
Patologie HIV correlate (gruppo B dei CDC 1993)	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
Gravidanza	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AI]
HIV AN	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
Neoplasie non-AIDS	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
HAND	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato	[AII]
Epatite cronica HBV che necessita del trattamento*	Qualsiasi valore	Fortemente raccomandato con farmaci ad azione su HIV e HBV	[AII]
Elevato rischio di trasmissione secondaria di HIV	Qualsiasi valore	Moderatamente raccomandato solo in caso di paziente motivato	[BII]
Asintomatico	CD4+: ≤ 200 cellule/ μ L	Fortemente raccomandato	[AI]
Asintomatico	CD4+: 201 - 350 cellule/ μ L	Fortemente raccomandato	[AII]

Asintomatico	CD4+: 351 - 500 cellule/ μ L	<i>Moderatamente raccomandato</i> in tutti gli altri pazienti	[BII]
		<i>Fortemente raccomandato</i> in presenza di: a) HIV-RNA > 100.000 copie/mL b) decremento dei CD4+ \geq 100 cellule/ μ L per anno c) età > 50 anni d) epatite cronica da HCV	[AII] [AII] [AII] [AII]
		<i>Moderatamente raccomandato</i> in caso di: e) rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di <i>Framingham</i>)	[BIII]
Asintomatico	CD4+ > 500 cellule/ μ L	Non raccomandato, salvo in caso di solida motivazione del paziente e/o in presenza di fattori sopra indicati ai punti a), b), c), d), e), in cui è opzionale.	[CII]
* Nei casi in cui vi sia indicazione di trattamento con analoghi nucleos(t)idici			

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

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	FORZA/EVIDENZA (riferiti alla tempistica di inizio della terapia ARV)
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva - Encefalopatia da HIV - Wasting sindrome - Enteriti da <i>Cryptosporidium</i> o <i>Microsporidia</i>	Fortemente raccomandato l'inizio immediato	[AII]
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Fortemente raccomandato l'inizio entro le prime 2 settimane dalla diagnosi	[AI]
Tubercolosi polmonare	Fortemente raccomandato l'inizio entro i primi 3 mesi di terapia antitubercolare	[AI]
Meningite tubercolare	Moderatamente raccomandato l'inizio al termine dei 2 mesi di terapia antitubercolare a 4 farmaci	[BI]
Meningite criptococcica	Fortemente raccomandato l'inizio al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica	[AI]
Malattia da micobatteri atipici	Opzionale, ove possibile, l'inizio entro 4 settimane dall'inizio della terapia per la micobatteriosi	[CIII]
Malattia da CMV	Opzionale, ove possibile, l'inizio al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica	[CIII]
Pazienti affetti da neoplasie	Fortemente raccomandato l'inizio immediatamente e comunque prima dell'inizio di un'eventuale chemioterapia	[AII]

COME INIZIARE

Considerazioni generali

La scelta della terapia di associazione d'esordio nel paziente con HIV dovrà essere individualizzata sulla base di:

1. Dati disponibili sulle caratteristiche proprie dei diversi farmaci e delle diverse combinazioni (efficacia virologica e immunologica, compattezza/convenienza, tossicità e di tollerabilità, barriera genetica, esteso impiego clinico).
2. Fattori che riguardano la situazione clinica generale, di fattori genetici, e delle caratteristiche del paziente, quali:
 - Comorbidità (malattia cardiovascolare, epatica, renale, neurocognitiva, psichiatrica, altre infezioni in atto e/o condizioni quali tossicodipendenza ecc.);
 - Potenziali effetti avversi dei farmaci utilizzati;
 - Potenziali interazioni con altri farmaci;
 - Gravidanza in atto o prevista;
 - Test genotipico di resistenza;
 - Possibile aderenza al trattamento;
 - Accettabilità della terapia (numero di compresse, numero di somministrazioni, modalità di assunzione);
 - Numero di linfociti CD4+, se si considera l'uso di nevirapina;
 - HLA-B 5701, se si considera l'uso di abacavir.

Per favorire una scelta appropriata della combinazione dei farmaci antiretrovirali, assieme alle raccomandazioni di carattere generale vengono di seguito riportate alcune tabelle di confronto tra i principali profili di tossicità, con particolare attenzione sul metabolismo lipidico e sulle alterazioni morfologiche causate dal trattamento. Per una più estesa trattazione di quest'ultima materia si rinvia alla parte specifica.

CONDIZIONI PER CLASSIFICAZIONE DI FARMACO/ASSOCIAZIONE	
Prima scelta	Farmaco/associazione che rientri nella maggior parte delle seguenti condizioni: che sia considerato "standard of care"; che in almeno uno studio randomizzato abbia dimostrato almeno una non inferiorità nel confronto con uno "standard of care"; che abbia caratteristiche di compattezza/convenienza; che abbia un profilo favorevole di tossicità e tollerabilità; che abbia una dimostrazione di esteso impiego clinico.
Alternativa	Farmaco/associazione che non riflette tutti i criteri della prima scelta ma che può rappresentare, in casi specifici, la scelta migliore per un determinato paziente (profili di tossicità, interazioni farmacologiche con trattamenti concomitanti).
Accettabile	Farmaco/associazione ritenuto comunque efficace qualora il paziente non dovesse tollerare o poter assumere i farmaci/le associazioni di prima scelta o alternative.

Backbone nucleos(t)idico

Ad oggi i dati di letteratura riportano quasi esclusivamente i risultati ottenuti con una associazione di farmaci composta da un *backbone* di due (nucleos(t)idici) (NRTI) e da un terzo farmaco. Le indicazioni per la scelta dei farmaci che costituiscono il *backbone* possono essere formulate sulla base del regime piuttosto che del singolo farmaco.

Tabella 1 - Backbone nucleos(t)idico. Prime scelte e alternative

SCELTE	ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA [FORZA/EVIDENZA]	COMMENTO	RIFERIMENTI
Prima scelta	TDF/FTC* [AI]	Superiore rispetto a ZDV/3TC; coformulato; QD	[1-3]
	TDF/3TC* [BI]	Solo non-inferiore a d4T/3TC, maggior rischio di resistenze al fallimento rispetto a TDF/FTC (ma non confronto diretto); non coformulato; QD	[4, 5]
	ABC/3TC**[BI]	Solo non-inferiore a ZDV/3TC; inferiore a TDF/FTC in presenza di elevate cariche virali; nei pazienti con viremia superiore a 100.000 copie/mL non deve essere utilizzato in combinazione con ATV/r o EFV, ma solo a LPV/r; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r e RAL; più elevato rischio CV; coformulato; QD;	[6, 7, 8]
Alternativa	AZT/3TC [BI]	Efficacia inferiore; maggior tossicità; minore barriera genetica; mancanza di dati nell'associazione con DRV/r, ATV/r e RAL; coformulato; non QD	[1-3]
Accettabile	ddI/3TC o FTC*** [CI]	ddI/3TC/EFV non-inferiore rispetto a ZDV/3TC/EFV; maggiore tossicità del ddI, esposizione fortemente condizionata dal cibo; non coformulato; QD	[11, 12]
* Tenofovir non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale			
** Abacavir può essere impiegato solo in pazienti HLA-B*5701 negativi (screening raccomandato [AI]) e la sorveglianza clinica di HSR deve essere mantenuta anche in tali soggetti; da usare con cautela nei pazienti a rischio elevato per patologia cardiovascolare (<i>Framingham risk score</i> > 20%): anche se dati osservazionali su incremento di rischio cardiovascolare in corso di ABC non univoci e meccanismo biologico ancora non sufficientemente chiarito; da non iniziare contemporaneamente a nevirapina per aumentato rischio di reazioni da ipersensibilità (HSR)			
*** Didanosina + FTC/3TC solo in associazione ad EFV; con ATV eccesso di fallimenti virologici precoci [10]; tossicità di lungo termine mitocondriale (pancreatite, neuropatia periferica, acidosi lattica), epatica ed endoteliale (eccesso di infarto del miocardio, ipertensione portale non cirrotica); controindicata con la ribavirina (vedi capitolo coinfezione HIV/HCV)			

Terzo Farmaco

Relativamente alla classe di appartenenza del terzo farmaco, la scelta può essere fatta in considerazione dei dati di efficacia a lungo termine, della barriera genetica e della strategia di sequenziamento a lungo termine.

Tabella 2a - Terzo Farmaco, prime scelte

SCELTE	FARMACO [FORZA/EVIDENZA]	COMMENTO	RIFERIMENTI
Prima scelta	EFV* (600 mg) [AI]	<i>Standard of care</i> nella maggior parte degli studi clinici randomizzati nei quali ha costantemente dimostrato equivalenza o superiorità; disturbi neuropsichiatrici nelle prime 12 settimane di somministrazione; QD	[6, 7, 13-17]
	ATV/r (300/100 mg QD) [AI]	Elevata tollerabilità. Equivalenza rispetto ad EFV; non-inferiorità rispetto a LPV/r con minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia. Mancanza di dati nell'associazione con ZDV/3TC; iperbilirubinemia; QD	[7, 21, 22]
	NVP** (400 mg) [BI]	Criterio non raggiunto di non-inferiorità rispetto ad EFV; non-inferiore a ATV/r (48 settimane) ma maggiore tossicità; miglior profilo lipidico rispetto a ATV/r; equivalente a LPV/r (> 48 settimane) ma maggiore tossicità. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC. BID; QD opzionale (non autorizzato in Italia).	[13, 18, 19]
	DRV/r (800/100 mg QD) [BI]	Limitato impiego nei pazienti <i>naive</i> . Non-inferiorità dimostrata solo nei confronti di LPV/r; mancano studi di confronto con EFV o ATV/r. Minore tossicità gastrointestinale e dislipidemia rispetto a LPV/r. Mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC.	[23]
	LPV/r*** (800/200 mg QD o 400/100 BID) [BI]	Inferiore ad EFV a 96 settimane. <i>Standard of care</i> nella maggior parte degli studi di confronto con altri IP; unico IP coformulato; maggior tossicità; 200 mg di RTV; maggiore dislipidemia e disturbi gastrointestinali nei confronti di DRV/r e ATV/r; maggior numero di compresse; BID (QD non inferiore a BID ma solo 48 settimane; QD inferiore a DRV/r QD).	[14, 21-27]
	RAL (400 mg BID) [BI]	Limitato impiego nei pazienti <i>naive</i> ; non inferiore rispetto ad EFV con minori eventi avversi e dislipidemia; mancanza di dati nell'associazione con ABC/3TC e ZDV/3TC; BID.	[16] [41]
<p>* EFV non deve essere utilizzato in donne nel primo trimestre di gravidanza, che pianificano una gravidanza o che possono andare incontro a gravidanza perché non utilizzano sistemi contraccettivi</p> <p>** NVP non deve essere utilizzato in donne con CD4+ > 250 cellule/μL e in maschi con CD4+ > 400 cellule/μL (maggior rischio di epatotossicità e/o <i>rash</i> cutaneo); nelle prime due settimane di terapia utilizzare la dose di indizione 200 mg/die. Alcuni studi pilota hanno segnalato un eccesso di fallimenti virologici precoci con farmaco resistenza con l'impiego di TDF+3TC+NVP QD: tale associazione va pertanto evitata [20], mentre l'associazione TDF/FTC+NVP sia QD che BID si è rivelata efficace in studi randomizzati [18, 19]. Da usare con cautela nei pazienti con coinfezione da virus epatitici</p> <p>*** LPV/r 400/100 BID è la terapia di prima scelta nelle donne in gravidanza (vedi capitolo specifico)</p>			

Tabella 2b - Terzo Farmaco, scelte alternative e accettabili

SCELTE	FARMACO [FORZA/EVIDENZA]	COMMENTO	RIFERIMENTI
Alternativa	FPV/r* (700/100 mg BID) [BI]	Non-inferiore a LPV/r BID a 96 settimane con medesimo profilo di tossicità; BID, 200 mg di RTV e maggior numero di compresse; QD non autorizzato in Italia	[25]
	SQV/r (1000/100 mg BID) [BI]	Non-inferiore rispetto a LPV/r (ma minore ipertrigliceridemia), ma con solo 48 settimane di follow-up; 200 mg di RTV; maggior numero di compresse; BID	[27]
Accettabile	ATV** (400 mg QD) [CI]	Studio di non-inferiorità poco ampio, non conferma la non inferiorità rispetto a ATV/r a 96 settimane, maggiori fallimenti virologici, studiato solo in associazione con d4T+3TC	[31, 32]
	Maraviroc*** [CI]	Non inferiore rispetto ad EFV solo in un'analisi post-hoc; BID; studiato solo con AZT+3TC	[17]
<p>* FPV/r 1400/200 mg QD [28] [BI]) studio di 48 settimane a confronto con NFV, posologia non autorizzata in Italia; FPV/r 1400/100 mg QD [29, 30] [BI]) studio di piccole dimensioni, posologia non autorizzata in Italia</p> <p>** ATV senza ritonavir non autorizzato in Italia; da non utilizzare comunque senza booster di ritonavir in caso di uso concomitante di tenofovir (tranne se livelli plasmatici verificabili mediante TDM, vedi capitolo specifico) e/o efavirenz. Il pannello ha deciso di attendere nuovi dati prima di pronunciarsi definitivamente</p> <p>*** Maraviroc non registrato in Italia per l'uso in prima linea. Nel <i>naive</i> ha dimostrato la non-inferiorità a 96 settimane nei confronti di efavirenz esclusivamente in una analisi post-hoc [17]. Il farmaco è stato studiato esclusivamente in associazione con AZT+3TC al dosaggio di 300 mg BID. E' verosimile attendersi una buona efficacia anche con backbone non timidinici. Tuttavia, il pannello ha deciso di attendere nuovi dati prima di pronunciarsi definitivamente</p>			

Tabella 3 - Confronti di efficacia virologica, immunologica, compattezza e barriera genetica tra i diversi regimi nel paziente naive (prime scelte e alternative)

BACKBONE NUCLEOS(T)IDICO					
Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	TDF/FTC TDF+3TC [3, 5, 6]	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC [3, 6, 7, 33]	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TDF+3TC ABC/3TC AZT/3TC	TDF/FTC [34] ABC/3TC [6, 7]
2	ABC/3TC [6, 7]	ddI+3TC AZT/3TC [14, 33]	TDF+3TC ddI+3TC	ddI+3TC	TDF+3TC [4] AZT/3TC [34] ddI+3TC [12, 35]
3	AZT/3TC ddI+3TC [3, 14]		AZT/3TC		
TERZO FARMACO					
Rango	Efficacia virologica	Efficacia immunologica	Compattezza/convenienza (numero compresse e somministrazioni, coformulazione)	Esteso impiego clinico	Barriera genetica (minor frequenza di resistenza al fallimento)
1	EFV ATV/r DRV/r RAL [6, 7, 14, 16, 21-23]	ATV/r, LPV/r, DRV/r, FPV/r, SQV/r [6, 7, 14, 21-23, 25, 27]	EFV	EFV LPV/r ATV/r	DRV/r ATV/r LPV/r FPV/r SQV/r [6, 7, 14, 21-23, 25, 36, 37]
2	LPV/r FPV/r SQV/r NVP (48 settimane, non inferiore a ATV/r, equivalente a LPV/r) [18-25, 27]	EFV, NVP, RAL [14, 16] SQV/r (48 settimane) [27]	ATV/r	NVP FPV/r SQV/r	EFV NVP RAL
3			NVP*, DRV/r RAL, LPV/r	DRV/r RAL	
4			FPV/r, SQV/r		
*Se somministrata in QD, rango 2					

Tabella 4a - Backbone nucleos(t)idici (prime scelte o alternative): confronti testa a testa in studi randomizzati per quanto riguarda la tossicità metabolica e le alterazioni morfologiche

	ABC+3TC	AZT+3TC
TDF+FTC	Lipodistrofia equivalente. Maggiore dislipidemia con ABC+3TC; maggiore perdita di densità minerale ossea con TDF+FTC [9]	Maggiore lipoatrofia ed incremento di colesterolo totale ed LDL con AZT+3TC [1,2]. Maggiore lipoatrofia con AZT vs TDF [38]
ABC+3TC		Impatto lipidico equivalente [33]

Tabella 4b - Backbone nucleos(t)idici (prime scelte o alternative): confronti testa a testa in studi randomizzati per quanto riguarda le altre principali tossicità

	ABC+3TC	AZT+3TC
TDF+FTC	Maggiore incidenza eventi avversi di grado 3 o 4 con ABC+3TC, tuttavia per lo più HSR, no screening HLA*B5701 [7]; non evidenziata dopo screening per HLA*B5701 in uno studio [8]; tuttavia HSR prevalente con ABC/3TC in un secondo studio nonostante screening per HLA*B5701 [39]; <i>markers</i> più elevati di tubulopatia renale con TDF/FTC [39]	Maggiore frequenza di tossicità ematologica con AZT+3TC [1].
ABC+3TC		Più frequente vomito con AZT+3TC, reazioni allergiche con ABC+3TC (no screening per HLA*B5701) [33]

Tabella 4c - Terzo farmaco (prime scelte o alternative): confronti testa a testa in studi randomizzati per quanto riguarda la tossicità metabolica e le alterazioni morfologiche

	NVP	EFV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	FPV/r	SQV/r	RAL
NVP		Maggiore dislipidemia con EFV [40]	Maggiore dislipidemia con ATV/r [18]		Maggiore dislipidemia con LPV/r [19]			
EFV			Lipoatrofia equivalente. Maggiore recupero di grasso arti inferiori e tronco con ATV/r. Maggiore dislipidemia con EFV. Maggiore perdita di densità ossea con ATV/r [9]		Lipoatrofia più frequente con EFV [38] Ipertrigliceridemia più frequente con LPV/r [14]			Maggiore dislipidemia con EFV. Lipodistrofia equivalente [41]
ATV/r					Maggiore dislipidemia con LPV/r [21, 22]			
DRV/r					Maggiore dislipidemia con LPV/r [23]			
LPV/r						Dislipidemia equivalente [25]	Maggiore ipertrigliceridemia con LPV/r [27]	

Tabella 4d - Terzo farmaco (prime scelte o alternativa): confronti testa a testa in studi randomizzati per quanto riguarda le altre principali tossicità

	NVP	EFV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	FPV/r	SQV/r	RAL
NVP		Maggiore tossicità epatobiliare con NVP QD [13]	Maggiore frequenza interruzioni per tossicità con NVP [18]		Maggior frequenza di eventi epatici e <i>rash</i> acuti con NVP [19]			
EFV			Maggiore iperbilirubinemia con ATV/r. Maggiore tossicità SNC e cutanea (<i>rash</i>) con EFV. Maggior frequenza di eventi avversi complessivi con EFV in associazione con ABC+3TC [7]		Maggiore diarrea con LPV/r. Maggiore tossicità SNC con EFV [14]			Più frequenti eventi avversi SNC e di qualsiasi genere associati al trattamento con EFV [41]
ATV/r					Maggiore tossicità G-I con LPV/r [21]			
DRV/r					Maggiore tossicità G-I con LPV/r [23]			
LPV/r						Tossicità G-I equivalente [25]	Tossicità G-I equivalente [27]	

Tabella 5 - Farmaco/associazioni non raccomandate in prima linea o comunque da non utilizzare

FARMACO/ASSOCIAZIONI	COMMENTO
ZDV+3TC+ABC*	Ridotta efficacia virologica
ZDV+3TC+ABC + TDF	Ridotta efficacia virologica, maggiore tossicità rispetto a TDF+FTC+EFV
ABC + ddI	Dati insufficienti nel paziente <i>naive</i> , elevata tossicità in associazione con d4T nel <i>naive</i> [43], ddI maggiore tossicità mitocondriale, eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+ddI+3TC
ABC + TDF	Dati insufficienti nel paziente <i>naive</i> (eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+TDF+3TC)
ddI + TDF	Ridotta efficacia virologica con NNRTI [44, 45] Rapida selezione di resistenza con NNRTI [44, 45] Scarsa risposta immunologica
Stavudina	Tossicità eccessiva nel medio-lungo termine
Stavudina + didanosina	Tossicità mitocondriale eccessiva, rischio di grave tossicità mitocondriale
Darunavir senza ritonavir	Esposizione farmacologica insufficiente, assenza di studi di efficacia
Enfuvirtide	Dati insufficienti nel paziente <i>naive</i> Somministrazione parenterale
Etravirina	Dati insufficienti nel paziente <i>naive</i>
Indinavir/r	Alta incidenza di nefrolitiasi
Indinavir senza ritonavir	Ridotta efficacia virologica, tossicità renale
Nelfinavir	Ridotta efficacia virologica, tossicità gastro-intestinale
Saquinavir senza ritonavir	Ridotta efficacia virologica
Tipranavir/r	Eccessiva tossicità nel paziente <i>naive</i> , ridotta efficacia nel <i>naive</i>
*In generale le associazioni basate su 3 NRTI vanno evitate in prima linea, possibili eccezioni (anche se virologicamente inferiori, da riservare ai rarissimi casi intolleranti alle associazioni indicate nelle tabelle precedenti): abacavir/lamivudina/zidovudina e zidovudina/lamivudina + tenofovir [42]	

COME CONTINUARE: SEMPLIFICAZIONE

Per semplificazione terapeutica si intende ogni modifica di almeno un farmaco del regime atta a migliorare la qualità della vita agendo sulla tollerabilità, il numero di compresse/somministrazioni, le interazioni farmacologiche. La semplificazione, migliorando l'aderenza, è finalizzata anche a ridurre il rischio di fallimento della terapia. La riduzione della tossicità a medio-lungo termine rappresenta una delle possibili indicazioni alla semplificazione del regime terapeutico.

In questa sezione sarà presa in considerazione solo la semplificazione in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL).

Indicazioni alla semplificazione

- Documentata tossicità.
- Presenza di effetti collaterali.
- Pianificazione di gravidanza.
- Desiderio di semplificare la terapia.
- Regime in atto non più raccomandato.
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*).
- Terapia in atto che possa peggiorare comorbidità presenti o manifestazioni cliniche legate all'invecchiamento.
- Interazioni con altri farmaci.
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.).

Strategie di semplificazione

E' possibile distinguere semplificazioni intra-classe (*switch* tra farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica) da semplificazioni inter-classe (*switch* di classe di farmaci). Si deve considerare che ogni sostituzione terapeutica può essere gravata da nuovi effetti collaterali. Pertanto, nel singolo paziente, vanno accuratamente bilanciati i potenziali rischi e i benefici di una strategia di semplificazione.

Semplificazioni intra-classe

NRTI

La sostituzione di NRTI può essere adottata allo scopo di:

- ridurre il numero di dosi quotidiane ed il numero di compresse, impiegando associazioni farmacologiche coformulate con gli stessi farmaci già in uso. La sicurezza di tale strategia è stata certamente provata [51] [AII];
- migliorare la dislipidemia e la lipodistrofia associata agli analoghi timidinici (d4T, AZT) con lo *switch* a tenofovir o abacavir [AI]. Il beneficio di questa semplificazione è stato provato da diversi studi randomizzati [5, 52-54] e osservazionali [55, 56]. In particolare, il miglioramento della lipoatrofia è risultato più significativo nei pazienti che avevano effettuato un trattamento di minore durata con analoghi timidinici, a dimostrazione dell'importanza di uno *switch* precoce allo scopo di ridurre l'impatto della lipodistrofia.

Alcuni studi randomizzati hanno confrontato diverse strategie di *switch* dei NRTI. Nello studio Rave i pazienti randomizzati a TDF hanno mostrato un miglioramento più cospicuo di colesterolo totale ed LDL ed un recupero del grasso agli arti sovrapponibile tra TDF e ABC [57]. Nello studio Bicombo i pazienti randomizzati a ABC/3TC hanno mostrato un maggiore aumento di colesterolo totale ed LDL, dei CD4+ ed una maggiore percentuale di fallimenti virologici a 48 settimane,

rispetto a quelli randomizzati a TDF/FTC [58]. Nello studio Steal (96 settimane), nel quale i pazienti venivano selezionati sulla base della negatività di HLA-B*5701, i soggetti randomizzati a TDF/FTC presentavano un rischio di *rebound virologico* equivalente a quello dei soggetti randomizzati a ABC/3TC, tuttavia gli eventi gravi non-AIDS (soprattutto cardiovascolari) erano più frequenti con ABC/3TC, mentre i pazienti in TDF/FTC presentavano una densità minerale ossea significativamente inferiore [59].

NNRTI

Non esistono studi randomizzati controllati che analizzino una strategia di *switch* di farmaco nell'ambito di questa classe.

E' possibile prevedere uno *switch* da nevirapina ad efavirenz per motivi di tossicità o per accedere ad un trattamento coformulato, così come il passaggio da nevirapina BID a QD per ridurre le somministrazioni quotidiane [CIII].

Il passaggio da efavirenz a nevirapina può essere considerato in seguito a tossicità (sintomi SNC) o per trarre beneficio dal minore impatto lipidico [CIII].

IP

Switch di farmaco nell'ambito di questa classe possono esser contemplati allo scopo di: ridurre la frequenza delle dosi e/o il numero delle compresse, utilizzare una coformulazione, ridurre la dislipidemia o, nel caso di atazanavir, sospendere il ritonavir per ridurre la tossicità [AI]. L'atazanavir senza ritonavir (non registrato in Italia) non è consigliato in caso di cosomministrazione di tenofovir o farmaci anti-acidi, a meno che la concentrazione plasmatica di atazanavir non possa essere verificata mediante TDM (vedi sezione specifica).

La semplificazione da un IP (con o senza ritonavir) ad ATV (con o senza ritonavir) si è dimostrata in grado di mantenere la soppressione virologica e di migliorare il quadro lipidico: studio Swan, *switch* da IP con o senza ritonavir ad ATV (o ATV/r se associato a TDF); Studio Atazip (da LPV/r a ATV/r); Studio Aries (da ATV/r +ABC/3TC ad ATV+ABC/3TC) [60-63].

Semplificazioni inter-classe

La semplificazione più frequente è quella che prevede la sostituzione di un IP con un NNRTI. A tal fine lo studio randomizzato NEFA ha valutato la semplificazione del IP con EFV o NVP o con un NRTI (ABC). Lo studio ha dimostrato come la semplificazione ad un regime con tre NRTI (ABC+3TC+AZT) può essere fatta solo in assenza di pregressi trattamenti subottimali e quindi solo in pazienti privi di mutazioni di resistenza agli NRTI [CI]. La semplificazione a EFV o NVP si è dimostrata invece più efficace nel mantenere la soppressione virologica; anche in questo caso i fallimenti virologici erano più frequenti nei pazienti che avevano precedentemente fallito terapie subottimali [AI] [64]. La semplificazione da diversi regimi, inclusi IP, verso la coformulazione TDF/FTC/EFV si è dimostrata sicura ed efficace, anche se i pazienti che passavano da IP ad EFV mostravano una maggiore incidenza di effetti collaterali a livello SNC [AI] [65]. Uno studio randomizzato che ha analizzato lo *switch* da LPV/r a RAL in pazienti con soppressione virologica non ha centrato l'obiettivo di non inferiorità virologica [CI]. Anche in questo caso la causa principale del fallimento era la presenza di pregressi fallimenti virologici e quindi la verosimile resistenza agli NRTI [66]. Pertanto lo *switch* a EFV, NVP o RAL da un regime a maggiore barriera genetica contenente un IP deve essere riservato a pazienti senza pregressi fallimenti virologici e deve essere eseguito con cautela e monitoraggio ravvicinato [AI]. Uno studio randomizzato e diversi studi osservazionali hanno dimostrato la sicurezza e la fattibilità di una semplificazione da enfuvirtide a raltegravir in pazienti multi falliti in soppressione virologica, mai precedentemente

esposti ad inibitori dell'integrasi [66-71]. Questa strategia può essere utilmente applicata allo scopo di migliorare la tollerabilità e la praticità di somministrazione del regime [AI].

Monoterapie

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

Gli studi di *switch* a LPV/r hanno fornito dati discordanti anche in funzione dei diversi disegni e delle analisi statistiche condotte. Questi studi hanno comunque globalmente dimostrato che in alcuni casi non era raggiunto il dato di non inferiorità virologica al confronto con il proseguimento della triplice terapia, che al fallimento non erano presenti mutazioni primarie per IP e che la reintroduzione dei due NRTI sospesi permetteva di ottenere una nuova soppressione della viremia nella maggior parte dei casi [36, 72, 73]. Inoltre, un'analisi recente ha dimostrato che il successo di tale strategia è correlato al nadir dei linfociti CD4+ (>100 cellule/ μ L) e a una buona aderenza alla terapia [74].

Due studi hanno analizzato la semplificazione a DRV/r al dosaggio di 800/100 mg QD (MONET) [37] e 600/100 mg BID (MONOI) [75]. Entrambi hanno selezionato pazienti senza precedenti fallimenti virologici ed hanno ottenuto la non-inferiorità virologica rispetto al braccio di controllo (stesso regime + 2NRTI) secondo l'analisi pianificata a 48 settimane. Nel caso di MONOI la non inferiorità è stata ottenuta nella analisi *per protocol* (quella su cui era stato disegnato lo studio), ma non nella *intent-to-treat*, mentre nel MONET la non-inferiorità è stata ottenuta secondo diversi tipi di analisi.

La semplificazione in monoterapia con ATV/r è stata analizzata esclusivamente in studi clinici non controllati e non è pertanto raccomandata [76].

Diverse segnalazioni hanno posto l'attenzione al rischio che monoterapie con IP non possano talvolta garantire livelli farmacologici sufficienti a livello del sistema nervoso centrale e del compartimento genitale. Si sottolinea dunque che:

- La semplificazione in monoterapia con DRV/r QD o BID può rappresentare una opzione accettabile in pazienti con tossicità o ridotta tollerabilità agli NRTI o per richiesta di semplificazione della terapia [CI]. In tale contesto può essere prevista anche una semplificazione in monoterapia con LPV/r BID seguita da una reintroduzione di 2NRTI attivi in caso di *rebound* virologico a 50-500 copie/mL.
- Tale strategia deve essere riservata a pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4 >100 cellule/ μ L, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. In ogni caso in questi pazienti è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti [CI].

Strategie di semplificazione in pazienti con viremia stabilmente soppressa

- Semplificazione intra-classe in caso di effetti collaterali a singoli farmaci, anche allo scopo di migliorare dislipidemia e/o lipodistrofia.

- Semplificazione in monosomministrazione quotidiana di NRTI o IP somministrati BID ai fini di migliorare l'aderenza.
- Semplificazione da IP/r a EFV, NVP o RAL per prevenire o migliorare la tossicità metabolica e migliorare l'aderenza (solo in caso di assenza di precedenti fallimenti virologici e completa attività degli NRTI utilizzati).
- Semplificazione a monoterapia con IP (DRV/r e LPV/r con reintroduzione dei 2 NRTI in caso di rebound a bassa viremia) in caso di tossicità o ridotta tollerabilità degli NRTI: solo in pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico, con viremia non rilevabile (<50 copie/mL) da almeno 6 mesi, buon recupero immunologico e nadir dei CD4+ >100 cellule/ μ L, in trattamento con IP e senza mutazioni di resistenza agli IP determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. In ogni caso è necessario uno stretto monitoraggio virologico al fine di valutare precocemente eventuali fallimenti.
- Semplificazione da enfuvirtide a raltegravir per semplicità di somministrazione ed effetti collaterali a livello cutaneo in pazienti senza precedente esperienza con inibitori dell'integrasi.

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO E STRATEGIE ALTERNATIVE

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO

La disponibilità attuale di farmaci antiretrovirali potenti, ben tollerati e con target enzimatici diversi costituisce una premessa fondamentale per poter impostare regimi duraturi nel tempo. Anche oggi abbiamo, tuttavia, una quota misurabile di pazienti in fallimento terapeutico per la presenza di una risposta virologica subottimale (*fallimento virologico*), una risposta immunologica insoddisfacente (*fallimento immunologico*) e, in minor misura, di progressione clinica (*fallimento clinico*).

Il fallimento clinico è definito dall'insorgenza di eventi clinici HIV correlati in pazienti in terapia antiretrovirale da almeno tre mesi, dopo aver escluso una sindrome da immunoricostruzione. Sebbene un quadro di progressione clinica necessiti di un corretto iter diagnostico terapeutico e di una attenta valutazione dei possibili cofattori di insorgenza, la presenza di una progressione clinica non comporta di per se la modifica del regime antiretrovirale in atto, se il paziente è in soppressione virologica completa e con una risposta immunologica adeguata [BII].

Il fallimento immunologico può essere definito come un'incapacità a recuperare e mantenere un recupero di linfociti CD4+, pur in presenza di una soppressione virologica. Ancora oggi non abbiamo una definizione precisa di fallimento immunologico; alcuni studi hanno valutato l'impossibilità a raggiungere nel corso degli anni un valore di CD4+ stabile (es.: > 500 cellule/ μ L), in altri studi si è posta maggior attenzione al mancato recupero di almeno 50-100 CD4+ cellule/ μ L nel breve periodo rispetto ai valori basali; più genericamente oggi l'attenzione è rivolta ai pazienti che nonostante una soppressione virologica completa si mantengono costantemente a livelli di CD4+ < 200 cellule/ μ L.

Abbiamo molte incertezze e poche indicazioni strategiche per proporre modificazioni ragionate del regime antiretrovirale in atto in presenza di un fallimento immunologico nel paziente a viremia negativa [1]. La modifica del regime antiretrovirale in atto con un regime antiretrovirale più aggressivo non si è tradotta in chiari benefici sotto il profilo immunologico. Le strategie di intensificazione [2] basate sull'introduzione di un nuovo farmaco in aggiunta al regime antiretrovirale in pazienti in soppressione virologica, rappresentano uno strumento prezioso nell'ambito di studi focalizzati a delineare con precisione l'entità e le implicazioni patogenetiche di una replicazione virale residua. Tuttavia, nei pazienti *immunological non responders*, l'utilizzo nell'ambito di strategie di intensificazione, di inibitori del corecettore CCR5 ha portato a risultati preliminari controversi [3] e il loro utilizzo è pertanto sconsigliato al di fuori degli studi clinici per i possibili rischi legati al carico posologico, allo sviluppo di tossicità e al possibile esaurimento in tempi più rapidi delle opzioni terapeutiche [CII].

Fortemente raccomandate [AII] è invece un'accurata valutazione del paziente in fallimento immunologico focalizzata a delineare con precisione il contributo di singoli fattori coinvolti nel mancato ripristino dei linfociti CD4+ circolanti (presenza di infezioni opportunistiche e non opportunistiche concomitanti, utilizzo di interferoni, chemioterapici e citostatici, steroidi e antiretrovirali quali la zidovudina e l'associazione tenofovir-didanosina) [4-7].

Il fallimento virologico è definito dalla mancata soppressione della viremia di HIV a valori inferiori alle 50 copie/mL di HIV-RNA plasmatico (undetectability) dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o dall'incremento della replicazione virale (rebound), confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa [AI]. Pazienti con viremie basali > 100.000 copie/mL, che non abbiano raggiunto una soppressione completa della replicazione virale a 24 settimane, non sono da considerarsi in

fallimento virologico se è possibile documentare una riduzione progressiva e costante della viremia in controlli ravvicinati [AIII].

Di fronte a un paziente in fallimento virologico è fondamentale, per prima cosa, comprendere la ragione o le ragioni della risposta terapeutica subottimale e dotarsi di tutti gli strumenti per effettuare una modifica efficace ed ottimale del regime antiretrovirale [8-10] Quattro sono le principali raccomandazioni:

- Indagare l'aderenza alla terapia antiretrovirale e affrontare con il paziente le cause di un'eventuale mancata aderenza (es.: la difficoltà di accesso e/o reperimento dei farmaci; la presenza di effetti collaterali modesti, ma quotidiani; la mancata pianificazione della necessità di farmaci nell'occasione di una vacanza; il sopraggiungere di nuove condizioni lavorative o sociali che possono compromettere il rispetto dei ritmi abituali) [AII]. *Il riconoscimento e la correzione di una mancata aderenza sono fondamentali per una risposta virologica ottimale.*
- Ricontrollare possibili *interazioni farmacocinetiche* negative del regime in atto, in relazione a modificazioni dietetiche, insorgenza di disturbi gastrointestinali, nuova o imprevista assunzione di farmaci concomitanti [AII]. Il riconoscimento e la correzione di interazioni farmacologiche negative sono fondamentali nell'ottenere una risposta virologica ottimale.
- Effettuare in ogni caso *il test di resistenza per inibitori della trascrittasi inversa e della proteasi*. Nel paziente in fallimento virologico in trattamento con inibitori dell'integrasi o della fusione virale effettuare, ove possibile, il genotipo anche per valutare l'insorgenza di resistenza a queste classi [AII].
- Effettuare la *determinazione del tropismo virale*. L'effettuazione del test genotipico o fenotipico, è fortemente raccomandato nei pazienti in fallimento a maraviroc [AI] e moderatamente raccomandato anche nei pazienti in terapia con altri regimi, poiché consente una valutazione ragionata sulle possibili opzioni terapeutiche nell'ottica di strategie di sequenziamento efficaci [BIII].

Sono qui riportate raccomandazioni per un'accurata e precoce valutazione del fallimento virologico.

Tabella 1 - Raccomandazioni per un'accurata e precoce valutazione del fallimento virologico

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

Tabella 2 – Considerazioni utili per l'impostazione di un nuovo regime antiretrovirale nel paziente in fallimento virologico

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

Gestione del primo fallimento virologico

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

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

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

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

Sono consigliati attualmente regimi includenti 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti sulla base del risultato del test di resistenza + 1 inibitore della proteasi potenziato da ritonavir [AI]. Dati preliminari retrospettivi aprono la discussione sulla possibile efficacia di una alternativa terapeutica rappresentata dall'utilizzo di un IP/r, in associazione alla sola lamivudina o emtricitabina [11] [BII]. Anche se è stata dimostrata iperscuscettibilità agli NNRTI in presenza di mutazioni per la trascrittasi inversa [12], pochi sono gli studi di paragone tra l'utilizzo di un inibitore non nucleosidico di seconda generazione e l'utilizzo di un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir in pazienti in fallimento da una prima linea con NNRTI. I dati presentati fino ad oggi, di confronto tra etravirina e lopinavir/ritonavir nella gestione di una seconda linea terapeutica, sconsigliano l'utilizzo di etravirina in associazione a 2 nucleosidici/nucleotidici.

La disponibilità di nuove molecole e nuove classi consentirà verosimilmente di estendere il ventaglio di opzioni terapeutiche per il recupero di un primo fallimento da NNRTI: l'utilizzo di

regimi a due farmaci, un IP/r in associazione a INI o, nei pazienti con virus R5, in associazione a MVC é per il momento oggetto di studio.

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

Gli inibitori della proteasi potenziati con bassa dose di ritonavir rappresentano la classe di antiretrovirali a più alta barriera genetica; sono quindi necessarie più mutazioni per indurre resistenza. Inoltre gli IP/r attualmente disponibili sono caratterizzati da profili di resistenza specifici e differenziati tra loro.

In presenza di fallimento, si potrà optare per regimi includenti 2 analoghi nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa + 1 nuovo IP/r scelti sulla base del risultato del test di resistenza [AI].

Frequentemente, in pazienti trattati con IP/r, pur in presenza di fallimento virologico, non vengono evidenziate mutazioni associate a resistenza a IP al genotipo. Le ragioni non sono completamente note, anche se almeno in parte riconducibili all'elevata barriera genetica degli IP/r. In assenza di mutazioni per IP, non vi è chiarezza di indicazioni su quale debba essere il nuovo regime antiretrovirale; nella pratica clinica è frequente l'orientamento verso IP/r caratterizzati da una tollerabilità e modalità di somministrazione che favoriscano al massimo l'aderenza al regime [BIII].

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

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

Tabella 3 - Regimi sequenziali in rapporto al tipo di prima linea terapeutica fallita

PRIMO REGIME	SECONDO REGIME
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI* + IP/r
2 NRTI + IP/r	2 NRTI* + IP/r*
2 NRTI + IP	2 NRTI* + IP/r*
3 NRTI	*1 NRTI + 1 IP/r + 1 NNRTI *2 NRTI + 1IP/r 1IP/r + 1 NNRTI 1IP/r + 1 INI 1 IP/r + 1 CCR5 inibitore
* = Scelti sulla base del test di resistenza.	

Gestione dei fallimenti successivi

La disponibilità di nuovi farmaci rende oggi possibile l'ottenimento della soppressione virale completa in un significativo numero di pazienti [AI]. Il regime terapeutico dovrebbe includere 2 o preferibilmente 3 farmaci pienamente attivi [AI]. Gli studi a oggi condotti con i diversi farmaci sono eterogenei per quanto attiene le caratteristiche d'inclusione della popolazione reclutata (inclusa la precedente esposizione farmacologica), gli *end-point* analizzati e la durata del *follow-up*. Pertanto, il confronto tra l'efficacia di farmaci studiati in studi differenti è da considerarsi puramente indicativa. In regimi terapeutici successivi a precedenti fallimenti l'impiego di un inibitore della proteasi ad elevata barriera genetica quale darunavir [13] potenziato con bassa dose di ritonavir in associazione con un farmaco di una nuova classe (inibitori della integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5 nei pazienti con tropismo virale specifico, nuovi NNRTI) si è dimostrata una strategia efficace anche a medio-lungo termine [AI]. Più limitate invece le evidenze sull'utilizzo di tipranavir/ritonavir [14] in questo contesto, inibitore della proteasi ad elevata barriera genetica, caratterizzato da un profilo di resistenza specifico, ma penalizzato nella pratica clinica dal numero elevato di compresse, da problemi di tollerabilità e da interazioni farmacologiche negative. Gli studi clinici registrativi con i nuovi farmaci, effettuati su pazienti multifalliti, hanno tutti dimostrato la correlazione tra numero di farmaci attivi e successo virologico e una quota importante delle differenti percentuali di successo virologico tra gli studi più recenti è da correlare alla percentuale di pazienti che hanno utilizzato farmaci attivi associati a quelli delle nuove classi. Anche l'utilizzo di enfuvirtide [15, 16], farmaco oggi poco proponibile nella pratica clinica per le modalità di somministrazione e gli effetti legati alle reazioni locali di ipersensibilità, è risultato correlato ad una percentuale più elevata di successi virologici.

Farmaci di recente introduzione

Etravirina è un inibitore della trascrittasi inversa non-nucleosidico di seconda generazione che ha mostrato attività antivirale *in vitro* ed *in vivo* anche in presenza di alcune mutazioni di resistenza ai farmaci di questa classe. Il farmaco è registrato per l'utilizzo in associazione ad un inibitore della proteasi associato a basse dosi di ritonavir; fondamentale nell'impostazione del regime la corretta interpretazione del test genotipico di resistenza. L'etravirina non va associato con altri farmaci della sua classe e presenta interazioni con alcuni inibitori della proteasi e gli antagonisti del co-recettore CCR5, necessita pertanto di adeguamenti posologici [17-19].

Raltegravir, il primo inibitore dell'integrasi, è caratterizzato da un'ottima tollerabilità, sicurezza ed efficacia; presenta una bassa barriera genetica e al fallimento virologico si osserva la rapida comparsa di mutazioni che ne riducono l'efficacia e sono associate a cross-resistenza con altri inibitori dell'integrasi ancora in fase di studio (elvitegravir) [20, 21].

Maraviroc è il primo antagonista del co-recettore CCR5, è attivo quindi sui ceppi R5, è pertanto necessario eseguire il test per il tropismo co-recettoriale del virus [AI] per l'identificazione dei pazienti che ne possono trarre beneficio [22, 23]. Oltre ai test fenotipici, sufficientemente affidabili e clinicamente validati, è possibile effettuare, al momento solo in pochi laboratori, test genotipici (Geno2feno) per valutare la sensibilità del farmaco. *Maraviroc* presenta notevoli interazioni farmacologiche con gli altri antiretrovirali e necessita di adeguamenti posologici in caso di uso concomitante.

Gli studi di fase III, DUET, BENCHMRK e MOTIVATE [24-26] hanno documentato l'efficacia, la sicurezza di regimi contenenti etravirina, raltegravir e maraviroc in pazienti largamente pretrattati con estesa resistenza agli antiretrovirali. Gli studi DUET hanno paragonato etravirina nei confronti di placebo, entrambi in associazione a darunavir/ritonavir, NRTI selezionati dall'investigatore in presenza o meno di enfuvirtide. La superiorità virologica del gruppo trattato con etravirina è

confermata anche a 96 settimane (HIV-RNA < 50 copie/mL nel 57% dei pazienti trattati con etravirina e nel 36% dei pazienti trattati con placebo, p 0.0001).

Gli studi BENCHMRK hanno paragonato efficacia e sicurezza di raltegravir nei confronti di placebo, entrambi in associazione con una terapia antiretrovirale ottimizzata: i dati a 156 settimane ne confermano la superiorità: HIV-RNA < 50 copie/mL nel 57% dei pazienti trattati con etravirina e nel 36% dei pazienti trattati con placebo virologica (HIV-RNA < 50 copie/mL nel 47% dei pazienti trattati con raltegravir e nel 18% dei pazienti trattati con placebo, p<0.001).

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

La disponibilità di nuovi farmaci appartenenti a nuove classi rende possibile la costruzione di regimi terapeutici “di nuova concezione” [27] per i pazienti plurifalliti; in questo scenario appaiono interessanti in termini di efficacia virologica e recupero immunologico i dati relativi all’utilizzo di un regime “ IP e NRTI *sparing*” che utilizza l’associazione maraviroc, raltegravir, etravirina [28].

Tabella 4 - Gestione dei fallimenti virologici successivi al primo e impiego delle nuove classi di farmaci

SITUAZIONE	SCELTA
Disponibilità di almeno 2 farmaci attivi *	Cambiare il regime il più rapidamente possibile. Se possibile includere nel regime farmaci ad alta barriera genetica (nuovi inibitori della proteasi) da associare ad altre molecole di classi differenti in base al risultato del test di resistenza.
Disponibilità di un solo farmaco attivo *	E la situazione più delicata, la decisione di modificare la terapia antiretrovirale deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo. Può essere ragionevole un regime di mantenimento in attesa di un altro farmaco attivo.
Assenza di farmaci attivi	Impostare un regime di mantenimento.
* tra tutti i farmaci disponibili, in commercio o in protocolli di accesso precoce.	

STRATEGIE ALTERNATIVE

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

L'interruzione terapeutica completa

Sono stati effettuati studi in pazienti con virus multiresistenti con lo scopo di far riemergere una predominanza di ceppi virali sensibili alla terapia successiva. Questi studi hanno concordemente evidenziato un rischio significativamente aumentato di progressione clinica in assenza di chiari benefici sotto il profilo dell'efficacia virologica [29-31].

Tale approccio strategico è oggi fortemente sconsigliato.

L'interruzione terapeutica parziale: i regimi di mantenimento

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

Anche in queste condizioni è fondamentale tener presente che il goal della terapia antiretrovirale è quello di mantenere la replicazione virale ai minimi livelli possibili col fine di evitare il deterioramento immunologico e di ritardare la progressione clinica [32-35] [AI]. Di conseguenza, vi è una forte raccomandazione ad impostare e mantenere una terapia antiretrovirale pur parzialmente efficace e a scoraggiare l'interruzione terapeutica completa [AI].

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

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

Per le conoscenze attuali, è invece caldamente consigliata l'interruzione di NNRTI e/o di INI eventualmente presenti nel regime in fallimento poiché la riduzione della *fitness* virale associata all'utilizzo di questi farmaci è modesta e perché il loro mantenimento nel regime può precludere in futuro l'utilizzo di nuovi NNRTI o INI già all'orizzonte [36] [AII].

Più incerti sono i dati rispetto all'utilizzo di inibitori dell'entry virale nei regimi di mantenimento. In uno studio retrospettivo di piccole dimensioni il riutilizzo di enfuvirtide in pazienti che avevano precedentemente fallito il farmaco è risultato associato ad un aumento della sopravvivenza [37] mentre i dati sull'utilizzo degli inibitori del CCR5 in pazienti con virus non-R5 col fine di preservare un equilibrio immunitario sono risultati controversi [38]. Per queste ragioni l'utilizzo degli inibitori dell'entrata virale nei regimi di mantenimento è ad oggi opzionale per quanto concerne enfuvirtide, sconsigliato per quanto concerne maraviroc [CII].

Studi prospettici [39-41] di piccole dimensioni, si sono aggiunti ai dati già esistenti [42-44] sull'utilizzo degli inibitori della trascrittasi inversa e in particolare della lamivudina o emtricitabina nei regimi di mantenimento. Il razionale risiede oltre che nella tollerabilità e nella facilità di assunzione, nella caratteristica unica, di questi due farmaci, di selezionare la mutazione MI84V, mutazione chiaramente associata a una riduzione di *fitness* virale, [45] e di non esporre il paziente al rischio di accumulare ulteriori mutazioni. Per le conoscenze attuali il mantenimento di lamivudina o emtricitabina, in pazienti con opzioni terapeutiche insufficienti, appare pertanto consigliato [AI], mentre il loro utilizzo in monoterapia necessita oggi di conferme su larga scala e di una corretta identificazione del candidato [CII].

L'interruzione terapeutica nella gestione del paziente con viremia soppressa

- *Infezione acuta/precoce* - L'interruzione terapeutica nei pazienti trattati per infezione acuta/precoce ha lo scopo di ridurre o evitare tossicità farmacologica a lungo termine. Al momento vi sono solo alcuni studi clinici con un breve *follow-up* di pazienti con infezione acuta/precoce che hanno sospeso la terapia antiretrovirale [46]. *Essa può essere presa in considerazione* [BII].
- *Infezione cronica "stabilizzata"* - Sostanzialmente accantonata ogni ipotesi di interruzione strutturata, negli ultimi anni sono stati prodotti numerosi dati sull'ipotesi di ridurre la durata complessiva della terapia, guidando la ripresa terapeutica e le interruzioni sulla base della conta dei CD4+, allo scopo di diminuirne la tossicità a breve e lungo termine e, conseguentemente, i costi. Fondamentali i dati prodotti dagli studi SMART [47] che hanno portato a sconsigliare anche l'interruzione terapeutica CD4+ guidata: è emerso infatti un rilevante problema di sicurezza relativo poiché le interruzioni terapeutiche sono risultate associate ad un aumentato rischio di eventi clinici gravi, HIV-correlati (HR 2.6, 95% CI 1.9-3.7, p< 0.001) e, inaspettatamente, non HIV correlati, tra cui eventi cardiovascolari, renali ed epatici (HR 1.7, 95% CI 1.1-2.5, p=0.009). Vi è inoltre un potenziale rischio di emergenza di mutazioni del genoma di HIV associate a farmaco resistenza. Questo ultimo effetto indesiderato si è rivelato più frequente in schemi di terapia intermittente, rispetto a protocolli nei quali i farmaci vengono sospesi per un tempo indefinito (ad esempio fino al raggiungimento di valori soglia prestabiliti dei CD4+). Anche la possibilità di ridurre alcuni effetti di tossicità nel lungo termine (quali la lipodistrofia) con le interruzioni CD4-guidate è tutt'ora sub-indice: dati recenti sembrerebbero negativi circa tali possibilità [48]. In considerazione della disponibilità di dati in controtendenza derivati da studi clinici, di dimensioni ridotte [49] in soggetti con CD4+ molto elevati (al di sopra di 700 cellule/μL) HIV-RNA plasmatico persistentemente al di sotto delle 50 copie/mL e con un nadir di CD4+ pre-terapia attorno alle 400-500 cellule/μL, l'ipotesi di un'interruzione terapeutica completa potrebbe essere presa in considerazione esclusivamente in questi categoria di pazienti e in presenza di problemi rilevanti di tossicità ai farmaci antiretrovirali o di indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale [CI]. Nei pazienti in interruzione terapeutica, lo stretto monitoraggio del paziente da un punto di vista clinico e di laboratorio è fortemente raccomandato [AII].

Tabella 5 - Raccomandazioni sulla interruzione terapeutica completa

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

ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA

ADERENZA

L'aderenza alla terapia è la capacità di assumere i farmaci prescritti esattamente secondo le prescrizioni. Nella realtà clinica l'aderenza sub-ottimale alla terapia può rappresentare un problema rilevante e innumerevoli studi osservazionali hanno documentato l'associazione tra non-aderenza e fallimento virologico, mancato recupero immunologico, interruzione del regime terapeutico, progressione clinica e morte, oltre a costi sanitari più elevati [1-11]. Considerando le potenziali conseguenze, l'aderenza alla terapia antiretrovirale assume una rilevanza ancora maggiore in alcuni contesti specifici, quali i primi mesi di terapia, la presenza di marcato *immunodeficit*, l'infezione sostenuta da virus con mutazioni genotipiche conferenti resistenza a una o più classi di farmaci, la gravidanza, le coppie sessuali discordanti per l'infezione da HIV, le popolazioni più vulnerabili come i migranti, i detenuti, i tossicodipendenti attivi e le persone senza fissa dimora [10-15].

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

La non-aderenza è un fenomeno complesso in cui possono convergere differenti atteggiamenti quali l'omissione di pillole o di dosi, le "vacanze" terapeutiche, le interruzioni nell'approvvigionamento dei farmaci, o la deviazione nell'assunzione dei farmaci dalla schedula oraria [16-18]. Studi longitudinali hanno mostrato che l'aderenza ai farmaci è una condizione variabile [19-20]. Le barriere che ostacolano una corretta aderenza alla terapia antiretrovirale sono specifiche per il singolo paziente e possono riguardare la terapia antiretrovirale, il paziente, la relazione medico-paziente e la struttura sanitaria [21-26]. Non esistendo un *gold-standard* per la misurazione della aderenza, diversi studi hanno documentato la validità di differenti metodi impiegati singolarmente o in modo combinato. Tra questi, la misura auto-riportata dal paziente, l'approvvigionamento dei farmaci, il monitoraggio elettronico, e le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali [5, 27-29].

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

Il ruolo del paziente stesso è fondamentale per la corretta aderenza: un'adeguata preparazione all'inizio della terapia, sufficienti informazioni circa l'importanza dell'aderenza e l'accettazione del regime prescritto sono cruciali. Infatti, una buona relazione medico-paziente è premessa, nonché base, per una corretta aderenza alla terapia antiretrovirale e deve tenere conto, in condizioni di equivalente potenza antiretrovirale, delle preferenze del paziente in merito alla convenienza posologica e alla tollerabilità del trattamento da assumere [30].

La crescente complessità dei regimi antiretrovirali correla con livelli di aderenza inferiori [31-33] e con rischi più elevati di mancato raggiungimento della soppressione virologica e di *rebound* virologico [34]. Diversi studi [35-36] hanno mostrato un beneficio nell'impiego di regimi basati su co-formulazioni di farmaci oppure sulla mono-somministrazione quotidiana.

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

I risultati di diversi studi hanno mostrato una forte associazione tra sintomi e/o effetti collaterali e una corretta assunzione della terapia antiretrovirale [37-39]. *Nel contesto della visita clinica, è importante verificare la presenza di sintomi soggettivi e, se potenzialmente associati alla terapia, considerare la modifica del regime terapeutico [AII].*

La complessa interazione tra non-aderenza, barriera genetica degli antiretrovirali e la *fitness* virale determina il rischio di sviluppo di mutazioni conferenti resistenza ai farmaci antiretrovirali ed è specifica per le diverse classi ed i specifici farmaci [17, 40-43].

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

Metanalisi di studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di interventi specifici nell'incrementare l'aderenza del paziente alla terapia antiretrovirale, in particolare se "multi-dimensionali", impiegati nel contesto del paziente non-aderente, e ripetuti nel tempo [44-49]. In Tabella 1 sono sintetizzati le possibili strategie per il supporto della corretta assunzione dei farmaci antiretrovirali.

Nel contesto clinico, la rilevazione dei comportamenti di non-aderenza impone strategie di intervento [AI]. L'identificazione dell'intervento più appropriato si fonda sull'esperienza dello staff medico-infermieristico e si basa su un approccio "individualizzato" combinando strategie relative alla terapia antiretrovirale con approcci educazionali, comportamentali e di supporto del paziente [BI].

Tabella 1 - Strategie per il supporto dell'aderenza alla terapia antiretrovirale.
 (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>)

STRATEGIA	ESEMPI
<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare un approccio basato sul team multidisciplinare - Offrire un team sanitario accessibile e di fiducia 	Infermieri, assistenti sociali, psicologi, farmacisti
Stabilire un rapporto di fiducia con il paziente	
Preparare il paziente alla ART	
Identificare potenziali barriere per una corretta aderenza prima dell'inizio della ART	<ul style="list-style-type: none"> - Aspetti psicosociali - Abuso attivo di sostanze o presenza di fattori di rischio per la ricaduta - Basso livello di istruzione - Scheda quotidiana intensa e/o frequenti viaggi - Mancata dichiarazione della condizione di HIV-positività - Scetticismo rispetto alla ART - Mancato accesso all'assistenza sanitaria
Fornire al paziente indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Inviare presso un servizio di igiene mentale e/o per il trattamento di dipendenza da sostanze - Indicazioni per l'approvvigionamento di farmaci - Porta-pillole
Coinvolgere il paziente nella selezione del regime antiretrovirale	Per ogni possibilità, illustrare i potenziali effetti collaterali, la frequenza delle somministrazioni, il carico di pillole, i requisiti di conservazione dei farmaci, le indicazioni dietetiche, le conseguenze della non-aderenza
Misurare l'aderenza in occasione di tutte le visite cliniche	<ul style="list-style-type: none"> - Una semplice checklist da compilare nella sala d'attesa - Coinvolgere altre figure professionali della équipe sanitaria - Porre domane "aperte" (es. Per favore, mi sa raccontare come ha assunto la terapia negli ultimi tre giorni?)
Identificare la tipologia di non-aderenza	<ul style="list-style-type: none"> - Mancato approvvigionamento dei farmaci - Mancata assunzione della pillola al corretto orario - Non-aderenza alle indicazioni dietetiche
Identificare i motivi per la non-aderenza	<ul style="list-style-type: none"> - Effetti collaterali da farmaci - Complessità del regime – carico di pillole, numero di somministrazioni, ecc. - Difficoltà a deglutire pillole di grandi dimensioni - Dimenticanza - Mancata comprensione della prescrizione - Insufficiente conoscenza circa le resistenze ai farmaci e la relazione tra queste e l'aderenza - Fatica da trattamento - Altre potenziali barriere già citate sopra
Verificare e semplificare il regime, se possibile	

QUALITÀ DELLA VITA

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) possibile, rientra tra gli obiettivi primari della terapia antiretrovirale [1]. La HRQoL è una misura multidimensionale che fa riferimento a tutti gli aspetti della funzionalità fisica, psicologica e sociale della persona e alla sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente. Questa definizione rispecchia la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1948, secondo la quale “*la salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale e non solamente l'assenza di malattia*” [2, 3].

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

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

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

Gli attuali questionari per la valutazione della HRQoL, validati nella lingua italiana, pur possedendo le adeguate caratteristiche psicometriche, sono stati costruiti per il loro utilizzo negli studi clinici randomizzati per cui non sono del tutto appropriati per essere usati nella pratica clinica. Inoltre, per il medico, possono risultare di difficile interpretazione clinica in quanto per la maggior parte dei questionari non si hanno a disposizione i valori normativi di riferimento [29-30].

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

Tra tutte le misure paziente-centrate quella più adatta per la pratica clinica è la scala di sintomi auto-riportata da parte del paziente e specifica per la popolazione con infezione da HIV. La scala dei sintomi è uno strumento breve e agile nella compilazione e facilmente comprensibile dai medici. Il monitoraggio dei sintomi permetterebbe di migliorare la comunicazione medico-paziente, aumentare l'aderenza alla terapia attraverso aggiustamenti mirati della terapia, e aumentare l'efficacia terapeutica a lungo termine [31-34].

Nella pratica clinica, uno degli strumenti per la misurazione dello stato di salute agevole e facilmente interpretabile è la scala di sintomi costruita specificamente per le persone con infezione da HIV che assumono terapia antiretrovirale [BII].

IL MONITORAGGIO FARMACOLOGICO

MONITORAGGIO FARMACOLOGICO

Definizione di TDM

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) rappresenta un utile ausilio al fine di individualizzare la terapia soprattutto con farmaci per i quali sia stata dimostrata una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto terapeutico e/o tossico, un margine terapeutico limitato ed un'ampia variabilità farmacocinetica inter-individuale [1].

Classi di farmaci ed applicabilità

- Il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli N(t)RTI non è considerato allo stato attuale di utilità clinica in quanto esse non risultano correlabili alle concentrazioni intracellulari di farmaco attivo [2].
- Le concentrazioni plasmatiche di NNRTI e IP sono invece risultate correlate ai livelli intracellulari e pertanto la loro misurazione può rappresentare un elemento di utilità clinica [2,3] [BII].
- La concentrazione di valle o C_{trough} degli NNRTI (NVP ed EFV) e degli IP viene considerato il parametro maggiormente utilizzabile nella pratica, ad eccezione di EFV per cui si è validata la misurazione della concentrazione rilevata circa a metà dell'intervallo di dosaggio (prelievo mattutino rispetto alla somministrazione serale) [3,4].
- In Tabella 1 sono riportati i valori della Minima Concentrazione Efficace (MEC) di ciascun farmaco di queste classi al fine di assicurare un'elevata probabilità di successo virologico nei confronti di HIV *wild type*. Nella stessa tabella sono riportati i valori di C_{trough} associati ad un aumentato rischio di tossicità, che riguardano unicamente IDV (nefrolitiasi) [5,6], EFV (intolleranza neuropsichica persistente) [4] ed ATV (iperbilirubinemia) [3]. Negli altri casi, (per esempio NVP o TPV/r e tossicità epatica) non è emerso in modo univoco una chiara correlazione tra esposizione plasmatica dei farmaci ed intolleranza o tossicità degli stessi [3].
- Per MVC, la cui concentrazione plasmatica riflette il sito di attività del farmaco, è stato definito un valore di MEC quale parametro di efficacia, derivato dagli studi nei soggetti multiexperienced [7].
- Per quanto attiene a DRV ed ETV, pur in presenza di elementi che suggeriscono una relazione concentrazione/efficacia, non sono disponibili ad oggi valori di MEC.
- Parimenti ENF, non viene suggerito come candidato per il TDM, pur avendo mostrato evidenza di un rapporto concentrazione/efficacia [8], per l'uso limitato e l'impossibilità di aggiustamenti posologici.
- Per RAL, infine, non sono stati a tutt'oggi definitivamente chiariti i rapporti tra farmacocinetica e farmacodinamica e pertanto non è al momento definibile una MEC [9].

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

- Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale tali da alterare l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione degli antiretrovirali. Per esempio, i suggerimenti posologici nei pazienti con epatopatia si limitano per lo più alle forme di comorbidità di media entità e non riguardano tutti i farmaci disponibili [10], pertanto il TDM può essere uno strumento utile [CIII].
- Gravidanza: l'uso del TDM può rivelarsi particolarmente utile nel terzo trimestre, periodo in cui si può assistere alla riduzione dei livelli ematici specie di alcuni IP attualmente usati in questo contesto (ATV/r, LPV/r, SQV/r) [3, 10]. Mancano dati sui farmaci più recenti non ancora consigliati in gravidanza (DRV/r, ETV, MVC, RAL) [CIII].
- Dosaggi o schemi posologici non convenzionali per i quali non sono ancora disponibili sufficienti dati da studi clinici (ad esempio atazanavir *unboosted*) [CIII].
- Paziente con fallimenti pregressi multipli e virus multiresistente: pur se le MEC degli IP in questa tipologia di pazienti non sono state definite, il quoziente inibitorio, inteso come rapporto tra concentrazione plasmatica dell'IP e sensibilità virale (fenotipica o genotipica), è apparso un costante predittore di efficacia negli studi salvataggio con i diversi IP [3, 11, 12]. L'utilizzo clinico resta comunque limitato per la mancanza di standardizzazione metodologica e di studi controllati [CII].
- Paziente con tossicità concentrazione-correlata: esistono dati per la nefrolitiasi da IDV/r [5] [BII], l'intolleranza neuropsichica persistente da EFV [14] [CII], e l'iperbilirubinemia da ATV [3,15] [CIII].
- Aderenza terapeutica: il TDM non è considerato in generale un metodo primario per la valutazione dell'aderenza terapeutica dei pazienti [3] [CII]. Nei singoli casi, comunque, il TDM può supportare gli altri elementi clinici nel rivelare casi di non-aderenza completa o selettiva [3, 16] [CIII].
- Gestione delle interazioni farmacologiche o farmaco-cibo: vedi sezione successiva.

INTERAZIONI

La gestione delle interazioni farmacologiche rappresenta uno degli scenari clinici più indicati all'utilizzo del TDM (vedi Tabelle 2 e 3) [BIII]. Diversi tipi o classi di farmaci antiretrovirali (NNRTI, 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 [3,7, 10]. Gli N(t)RTI, ENF e RAL hanno profili metabolici differenziati e pertanto presentano un potenziale di interazione limitato o scarso [3,10].

A disposizione del clinico esistono diverse risorse bibliografiche regolarmente aggiornate, riguardanti le interazioni tra farmaci antiretrovirali e tra questi ultimi e altri farmaci, in grado di fornire indicazioni in tempo reale in merito alla associabilità o meno dei composti [10, 17-19].

Pertanto lo scopo di questa sezione non è quello di riportare in modo analitico i numerosi dati sulle interazioni disponibili in questi siti, ma di fornire strumenti utili nella loro consultazione. Il clinico deve infatti considerare alcune evidenze di ordine pratico (vedi Tabella 3):

- L'entità di una interazione nota può essere imprevedibile nel singolo caso osservato, per cui il TDM è utile a verificare se e quanto si discosti dall'atteso [CIII].
- La risultante di più interazioni farmacologiche contemporanee (più di due farmaci concomitanti interagenti tra di loro) è spesso di difficile prevedibilità e consiglia l'uso del TDM [CIII].
- L'entità dell'interazione, quantificabile con il TDM, può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso: per esempio la barriera genetica del/dei farmaci interessati, lo status virologico del paziente, la presenza di mutazioni di resistenza per il/i farmaci in oggetto, la durata della co-somministrazione. La valutazione congiunta del TDM e di queste variabili, meglio se con il parere di un esperto, può permettere la gestione razionale di molte interazioni considerate a rischio di fallimento terapeutico e/o tossicità [CIII].
- Una interazione farmacologica può essere imprevedibile e pertanto, seppur non segnalata in precedenza, deve essere sospettata in caso di eventi clinici e terapeutici inattesi in termini di tossicità ed efficacia [CIII].

Alcuni esempi di interazioni farmacologiche

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

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e psicofarmaci

Le benzodiazepine come alprazolam, midazolam, triazolam e flunitrazepam, vengono metabolizzate dal citocromo CYP 3A4 e sono stati segnalati casi di sedazione severa e depressione respiratoria in pazienti che assumevano IP. In alternativa con i IP-*boosted* si consiglia lorazepam, oxazepam e diazepam, Gli induttori del CYP 3A4, quali NNRTI, possono ridurre i livelli ematici di alcune benzodiazepine, provocando sintomi astinenziali.

Tra gli antidepressivi esiste un potenziale di interazione in quanto per la maggior parte sono metabolizzati dal citocromo P450, ma i dati farmacologici sono assai limitati ed al momento non esistono indicazioni chiare, pertanto si raccomanda il monitoraggio clinico dell'efficacia e tossicità di questi composti quando utilizzati con antiretrovirali che agiscono su questo sistema enzimatico. Tra gli antipsicotici, pimozide e clozapina sono substrati del CYP 3A4 e controindicati con antiretrovirali che agiscono su tale sistema enzimatico. Segnalata tossicità di quetiapina con ATV/r.

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

Gli IP con boosting di RTV, tramite l'attività inibitoria su CYP2D6, sono in grado di aumentare di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di ecstasy, anfetamine e metanfetamine, con rischio di overdose, così come l'attività e la tossicità da cocaina.

Per quanto attiene alla buprenorfina, diversi studi recenti hanno mostrato che i composti che diminuiscono le concentrazioni di buprenorfina, come EFV e NVP, e quelli che le aumentano, come RTV, non sembrano influenzare il suo profilo farmacodinamico, evitando quindi, rispettivamente, il rischio di sindrome astinenziale e quello di overdose. Un'eccezione è rappresentata dall'incremento della concentrazione di buprenorfina e dei suoi metaboliti in seguito a co-somministrazione di ATV o ATV/r, per cui potrebbe risultare necessario diminuire la posologia della buprenorfina. Si prega di riferirsi alla parte specifica delle Linee guida (paziente tossicodipendente e/o alcol-dipendente) per una estesa trattazione della materia.

Interazioni fra antiretrovirali e contraccettivi orali

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

Interazioni fra antiretrovirali e farmaci cardiovascolari

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

Interazioni fra antiretrovirali ed immunosoppressori

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

Interazioni fra antiretrovirali ed antitumorali

Anche in questo ambito le lacune conoscitive sono profonde, specie in merito all'impatto clinico sulla efficacia e tossicità della terapia antitumorale. In particolare, si evidenzia il potenziale impatto degli IP e NNRTI sui farmaci che condividono con questi le vie metaboliche. Tra i composti più recenti, RAL e MVC presentano invece un minimo potenziale di interazione e pertanto sono da studiare come opzioni possibili in questo delicato scenario clinico.

Interazioni fra antiretrovirali ed antitubercolari

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

FARMACOGENOMICA

La farmacogenomica studia l'associazione tra l'assetto genetico del paziente ed il profilo di efficacia o tossicità dei farmaci. Lo scopo è quello di identificare a priori per mezzo dell'analisi genica i soggetti a rischio di scarsa efficacia (inappropriata farmacocinetica) o elevata tossicità della terapia in atto [20].

Tossicità

La sindrome da ipersensibilità da ABC riguarda il 5-8% dei pazienti che iniziano per la prima volta una terapia contenente questo farmaco e, se non diagnosticata tempestivamente, può avere conseguenze gravi sino al pericolo di vita [21]. La presenza dell'allele HLA-B*5701 dell'MHC di classe I si associa significativamente al rischio di reazione da ipersensibilità da ABC (HSR ABC), con elevato valore predittivo negativo [21]. Pertanto *viene fortemente raccomandata l'esecuzione del test genetico prima di iniziare per la prima volta una terapia antiretrovirale contenente ABC [AI]* (vedi Tabella 4). I pazienti con test positivo vanno categoricamente esclusi dalla somministrazione di ABC. Nei pazienti negativi al test è comunque consigliabile il monitoraggio clinico nelle prime 6 settimane in quanto la possibilità di una forma di HSR da ABC non è totalmente escludibile [21] [CIII]. E' altresì *consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti* [CIII].

Anche la reazione da ipersensibilità da NVP pare avere un substrato in parte geneticamente determinato [20], ma la complessità patogenetica e la mancanza di studi controllati non ne consigliano l'uso nella pratica clinica [CIII].

Sebbene il rischio di iperbilirubinemia da ATV sia correlabile all'esposizione plasmatica al farmaco, esso è incrementato in soggetti portatori di particolari polimorfismi del gene *uridylglucuronosyl-transferase 1A1* (UGT1A1), come per esempio UGT1A1*28 (marker della *sindrome di Gilbert*) e UGT1A1-TA7 [22]. La convenienza dell'uso di questi test genetici per predire il rischio di iperbilirubinemia sintomatica nella pratica clinica non è ancora stato validato [CIII].

Vi sono inoltre evidenze di associazioni significative tra particolari polimorfismi genici e l'aumentato rischio di alcune forme di tossicità cronica legata alla terapia antiretrovirale, in primis la lipodistrofia [20, 23], ma non esistono allo stato attuale studi controllati che ne possano supportare un utilizzo nella pratica [CIII].

Farmacocinetica

Vi sono promettenti evidenze di associazioni tra polimorfismi di geni coinvolti nel controllo del metabolismo di alcuni farmaci e i livelli plasmatici di questi, come CYP2B6 ed EFV [20] o PXR ed ATV [24], ma al momento attuale mancano studi prospettici che ne possano validare l'uso clinico come strumento di adeguamento posologico [CIII].

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

FARMACO	EFFICACIA	TOSSICITÀ
Fosamprenavir	400	-
Atazanavir	150	850
Indinavir	100	500
Lopinavir	1000	-
Saquinavir	100-250	-
Efavirenz	1000	4000
Nevirapina	3000	-
Tipranavir*	20.500	-
Maraviroc*	50	-
* = Limitatamente ai pazienti con virus multi resistenti		
NB: I valori di concentrazioni (espressi in ng/ml) sono da intendersi come C _{trough} (a parte EFV per cui si intende la concentrazione del mattino)		

Tabella 2 - Scenari clinici di possibile uso del TDM

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

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

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

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

Fortemente raccomandato prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente ABC [AI]
Nei pazienti negativi è comunque consigliabile il monitoraggio clinico nelle prime 6 settimane in quanto la possibilità di una forma di HSR da ABC non è totalmente escludibile [CIII]
E' altresì consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti [CIII]

SEZIONE 2

Comorbidità HIV associate

SEZIONE 2a

Comorbidità non infettive HIV associate

MALATTIA CARDIOVASCOLARE, EPATICA, DELL'OSSO, LIPODISTROFIA, RENALE

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

Che la trattazione delle comorbidità non infettive associate all'infezione da HIV siano presentate nell'ambito delle linee guida di terapia antiretrovirale è giustificato dal fatto che riconoscono nella loro patogenesi un possibile contributo diretto o indiretto legato all'uso dei farmaci antiretrovirali o alle strategie di terapia. La loro patogenesi e storia naturale non è però da attribuirsi soltanto ad una tossicità da farmaci, quanto piuttosto alla complessa interazione ospite-farmaco-infezione da HIV [1].

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

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

Principi generali

Inquadramento Clinico

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

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

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

- Il danno d'organo terminale condiziona morbosità e mortalità del paziente [BII] [6];
- Possono essere predette da test funzionali o strutturali in grado di rilevare la patologia allo stadio asintomatico [BII] [7-15];
- Il fenomeno di aggregazione in quadri polipatologici è fisiologico durante l'invecchiamento e viene attribuito in corso di infezione da HIV a un processo di accelerazione dell'età biologica i cui meccanismi patogenetici sono solo parzialmente noti [16-22].

La Patogenesi

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

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

I fattori relativi al virus HIV sono rappresentati dal danno immunologico (*immunodeficit* e immunodisregolazione) e dallo stato di flogosi sistemica in grado di accelerare i meccanismi di senescenza cellulare e d'organo. La viremia non rilevabile di HIV non annulla l'eccesso di rischio associato alla patologia. Le coinfezioni associate all'infezione da HIV (virus epatitici, virus erpetici, ecc.) rappresentano un rischio additivo per patologia non infettiva.

I fattori di rischio relativi all'esposizione cumulativa o corrente ai farmaci antiretrovirali possono incrementare il livello di rischio per danno d'organo con meccanismi non del tutto noti [23-25].

I Fattori di rischio

Esistono fattori di rischio che sottendono ad elementi fisiopatogenetici comuni che condizionano danni di diversi organi [AII] [22].

La seguente tabella mostra i principali fattori di rischio per le patologie non infettive associate all'infezione da HIV considerate in queste linee guida [AIII] [4, 5].

	CUORE	RENE	OSSO	FEGATO	NEOPLASIE	LIPODISTROFIA
Età	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sesso	✓		✓	✓		✓
Diabete	✓	✓	✓	✓		✓
Iperensione	✓	✓				
Dislipidemia	✓	✓	✓	✓		✓
Familiarità	✓	✓	✓		✓	
Circonferenza Vita	✓			✓		✓
VitD/PTH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fumo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CD4				✓	✓	✓
HIV VL	✓	✓				
ARV	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV

Lo screening per patologie non infettive in corso di infezione da HIV è parte integrante della valutazione infettivologica [AII] [26].

Lo screening dovrebbe essere periodico e comunque da ripetersi prima dell'inizio della terapia antiretrovirale o di qualsiasi decisione di cambiamento di strategia [AIII] [27].

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP SENZA CART	COMMENTI
Anamnesi	Patologie non infettive pregresse e presenti.	+	+			Valutazione da ripetere in caso di trasferimento del paziente ad altro centro di cura
	Familiarità (es. per malattia cardiovascolare precoce: si intendono eventi cardiovascolari, diabete, ipertensione, insufficienza renale cronica)	+	+			Malattia cardiovascolare precoce – eventi cardiovascolari in parenti di primo grado: uomini <55 anni, donne <65 anni
	Terapie farmacologiche concomitanti	+	+	ad ogni visita	ad ogni visita	
	Stile di vita attuale: - consumo di alcol (il danno tossico di alcol si esprime per un introito maggiore di 30 grammi al giorno nel maschio e 20 grammi nella femmina) - fumo - dieta - attività fisica	+	+	ogni 6-12 mesi	una volta all'anno	È consigliabile affrontare più frequentemente con il paziente l'argomento "stile di vita e cattive abitudini per la salute"
Composizione corporea	Misurazione indice di massa corporea e circonferenza vita	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	L'esame obiettivo per la lipodistrofia deve essere segmentale, utilizzando dove possibile griglie di valutazione dell'entità della lipoatrofia e della lipoipertrofia.
	Valutazione clinica della lipodistrofia	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	Gli strumenti della misura oggettiva della lipoatrofia e della lipoipertrofia comprendono la DEXA (con misurazione della percentuale della massa grassa agli arti), la TC addome (con misurazione del grasso sottocutaneo viscerale) e la valutazione ecografica dello spessore del grasso sottocutaneo a livello di arti addome e guance [BIII].

Malattia cardiovascolare	Valutazione del rischio globale	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	Attraverso l'utilizzo di algoritmi quali <i>Framingham</i> (http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/CALCULATOR.asp?usertype=prof), PROCAM (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html), <i>Raynolds</i> (http://www.reynoldsriskscore.org), SHAPE (http://www.shapesociety.org/your_levels_of_risk/) e attraverso la valutazione clinica individualizzata
	ECG	+				
Ipertensione	Pressione sanguigna	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
Dislipidemia	CT, c-HDL, c-LDL, TG	+	+	una volta all'anno		
Diabete mellito	Glucosio serico	+	+	ogni 6-12 mesi		Prendere in considerazione test da carico orale di glucosio se i valori di glicemia a digiuno si attestano ripetutamente su 110-125 mg/dl
Malattia epatica	Valutazione del rischio ALT/AST, GGT	+	+	ogni 3-6 mesi	ogni 6-12 mesi	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci epatotossici
	Ecografia epatica in pazienti con transaminasi elevate	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
Malattia renale	Valutazione del rischio	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
	eGFR stimata possibilmente con formula CKD-EPI o in alternativa MDRD o <i>Cockcroft-Gault</i>	+	+	ogni 3-6 mesi	ogni 6-12 mesi	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici
	Analisi delle urine per proteinuria e fosforemia plasmatica	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	Ogni 6 mesi con eGFR stimata <60 ml/min; con proteinuria ≥ 1+ e/o eGFR stimata <60 ml/min, effettuare proteine/creatinina nelle urine. Nei pazienti che iniziano un regime contenente tenofovir la valutazione iniziale, comprendente fosfatemia sierica va eseguita dopo 2-4 sett e ogni 3-6 mesi successivamente.
Malattia ossea	Misurazione dell'altezza	+	+	ogni 2 anni	ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 3 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale [AII] [56, 79]
	Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
	Stima del rischio di frattura nei soggetti di età >40 anni con FRAX®	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	

	Dosaggio Vitamina D	+		due volte l'anno	due volte l'anno	Da eseguirsi preferenzialmente in autunno e primavera, non necessaria se si esegue supplementazione nutrizionale [AII] [76-78]
	Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 marker di riassorbimento e 1 marker di deposito) e PTH	+		Ogni anno	Ogni anno	[AII] [74, 75]
	DEXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogati di densitometria		+	ogni 2 anni	ogni 2 anni	La DEXA è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 dei seguenti fattori di rischio: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abituaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi [BIII]. La DEXA ha in vantaggio di potere dare misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia [BIII]

Valutazione del rischio di tossicità associata ai farmaci antiretrovirali

Esistono tossicità a breve e a lungo termine legate all'uso dei farmaci antiretrovirali. L'esposizione continuativa alla terapia antiretrovirale rafforza la necessità di un sistema di sorveglianza farmacologica *post-marketing* [BII] [28, 29].

Il controllo dell'infezione da HIV attraverso il raggiungimento di una carica virale non rilevabile è il pre-requisito per il controllo delle tossicità da farmaci [AI] [12, 30-32].

La Tabella 1 sintetizza le principali tossicità riferibili alle diverse classi e ai singoli farmaci emersi dagli studi registrativi o da importanti studi coorte.

	RASH IPERSENSIB ILITÀ	GASTROINT ESTINALE	TOSSIC ITÀ EPATI CA	CARDIOVA SCOLARE	OSSA/MUS COLI	TOSSIC ITÀ RENAL E	SISTE MA NERVO SO	LIPODIST ROFIA	ALTERAZ IONI METABO LICHE
NRTI			X					X	X
AZT		X	X		X		X	X	X
d4T		X	X				X	X	X
ddI		X	X	X			X		X
3TC									
FTC									
ABC	X			X			X		

	RASH IPERSENSIB ILITÀ	GASTROINT ESTINALE	TOSSIC ITÀ EPATI CA	CARDIOVA SCOLARE	OSSA/MUS COLI	TOSSIC ITÀ RENAL E	SISTE MA NERVO SO	LIPODIST ROFIA	ALTERAZ IONI METABO LICHE
TDF					X	X			
NNRTI	X								
EFV	X		X				X		X
NVP	X		X						
ETV	X								
IP		X		X	X			X	X
IDV		X	X	X		X		X	X
SQV		X							
LPV		X		X					X
FPV	X	X		X					X
ATV			X			X			
DRV		X							
TPV			X				X		X
Inibitori della fusione									
ENF	X								
Inibitori integrasi									
RAL					X		X		
Inibitori CCR5									
MVC			X						

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

- Ipersensibilità da abacavir: studi di farmacogenetica hanno dimostrato l'associazione tra la presenza dell'allele HLA B*5701 e il rischio di presentare una reazione da ipersensibilità [AI] [33, 34]. Tutti i pazienti candidati ad un regime terapeutico contenente abacavir dovrebbero eseguire un test per la ricerca dell'aplotipo HLA B*5701. La ri-somministrazione di abacavir in soggetti in cui il trattamento era stato sospeso dopo una reazione da ipersensibilità può risultare fatale [AI] [35]. In assenza di screening, il farmaco non deve mai essere ri-somministrato una volta sospeso in seguito a una sospetta reazione da ipersensibilità.
- Ittero da atazanavir: i pazienti trattati con atazanavir manifestano con elevata frequenza incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione dell'*UDP-glucuronosil transferasi*. Tale effetto è più marcato quando il farmaco è utilizzato con il *booster* di ritonavir. Tale alterazione è asintomatica e normalmente non si accompagna a modificazioni delle transaminasi [AII] [36, 37]. L'ittero sclero-cutaneo nei pazienti trattati con atazanavir è

una alterazione benigna tale da non richiedere normalmente la sospensione del farmaco; tuttavia può essere considerata una terapia antiretrovirale alternativa se l'ittero cutaneo sia inaccettabile per il paziente [BIII]. Vanno considerate eziologie diverse per i pazienti in terapia con atazanavir che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata [BIII]. Non è raccomandata, allo scopo di ridurre l'ittero sclero-cutaneo, la riduzione del dosaggio di atazanavir in quanto ciò può favorire lo sviluppo di resistenze [BIII].

- Effetti sul sistema nervoso centrale da efavirenz: studi clinici condotti su pazienti che ricevono efavirenz hanno evidenziato capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni anomali. Tali sintomi comunemente iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e terminano dopo le prime 2-4 settimane. Sono stati anche riportati, con bassa frequenza, reazioni avverse di tipo psichiatrico in particolare depressione. Sono più a rischio per tali eventi pazienti con una storia di disturbi psichiatrici [38]. È opportuno eseguire un'attenta anamnesi per malattie psichiatriche prima di iniziare terapia con efavirenz. I pazienti devono essere avvertiti che in caso di comparsa di sintomi riferibili a depressione grave, psicosi o ideazione suicidaria, dovranno contattare immediatamente il proprio medico al fine di stabilire se continuare la terapia [BIII].

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

La valutazione del rischio per patologie non infettive in corso di infezione da HIV si basa su *step* successivi che possono necessitare di un intervento multidisciplinare specialistico.

Step 1: individuazione dei fattori di rischio classici per singola patologia non infettiva

- HIV rappresenta un fattore di rischio indipendente per danno d'organo [AII] [39].

Step 2: stratificazione del rischio clinico attraverso algoritmi diagnostici

- In assenza di algoritmi stimatori del rischio specifici per l'infezione da HIV, si possono utilizzare gli stimatori del rischio validati nella popolazione generale [AII] [40, 41].

Step 3: valutazione della vulnerabilità del singolo paziente

La valutazione di vulnerabilità individuale è un giudizio clinico che permette di individuare i pazienti che possono beneficiare di interventi di prevenzione primaria per patologia non infettiva, stratificando la popolazione in maniera dicotomica in soggetti a rischio aumentato o non aumentato per patologia non infettiva.

- Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a "rischio intermedio" dagli algoritmi diagnostici [BIII] [42].
- La valutazione di vulnerabilità individuale deriva dall'integrazione dei risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio alternativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno d'organo [BIII].
- La creazione di centri poli-specialistici dedicati alla valutazione delle patologie non infettive in corso di infezione da HIV facilita la presa in carico del paziente [AIII] [4, 5]

Principi generali di trattamento delle patologie non infettive

Le interruzioni terapeutiche non sono strategie efficaci di prevenzione e trattamento delle patologie non infettive [AI] [2, 23]. Il *counselling* sulla sospensione dal fumo di sigaretta e sulla promozione degli stili di vita deve essere offerto a tutti i pazienti con infezione da HIV ed rappresenta il primo intervento terapeutico nei pazienti con comorbidità non infettiva [AIII].

INTERVENTI	PRINCIPI
Smettere di fumare	Identificare gli aspetti motivazionali per la sospensione del fumo I benefici a breve termine sono: <ul style="list-style-type: none"> - maggior disponibilità di denaro - aumento della percezione dei sapori - miglioramento della pelle - diminuzione della dispnea I benefici a lungo termine sono: <ul style="list-style-type: none"> - prevenzione di bronco-pneumopatia cronica ostruttiva - cardiopatia ischemica e ictus - tumore polmonare Strumenti di provata utilità per la sospensione del fumo: <ul style="list-style-type: none"> - invio in centri antifumo specializzati - prodotti sostitutivi della nicotina
Dieta	<i>Counselling</i> nutrizionale: <ul style="list-style-type: none"> - Mantenere l'equilibrio tra introito calorico e consumo energetico - Moderare l'assunzione di grassi saturi, colesterolo e carboidrati raffinati - Limitare il consumo di alcol a < 20 gr al giorno per le donne e <30 gr al giorno per gli uomini - Ridurre l'introito totale di grasso a < 30% e di colesterolo a <300 mg al giorno - Consumare molta verdura, frutta e cereali ricchi di fibre - Introdurre pesce, pollame (senza pelle) e carne magra nella dieta - Evitare di alternare periodi di dieta ferrea ad abbuffate (la cosiddetta dieta <i>yo-yo</i>) Intervento nutrizionale specialistico da riservarsi a pazienti con <i>wasting syndrome</i> o obesi
Terapia fisica	Lo stile di vita attivo è fondamentale per prevenire e curare obesità, ipertensione e diabete Una regolare attività aerobica (ad es. 30 minuti di camminata sostenuta per almeno 5 giorni a settimana) è utile per ridurre l'accumulo di grasso intraviscerale, ridurre il rischio cardiovascolare, mantenere la forza muscolare e prevenire l'osteoporosi È necessario verificare che l'attività fisica eseguita rispecchi i requisiti di cardiofitness (durata adeguata, adeguato incremento della frequenza cardiaca)

La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive può giovare di cambiamenti di terapia preventivi rispetto alla tossicità clinicamente manifesta [BI] [24, 25].

Associazione tra terapia antiretrovirale e terapie complementari delle patologie non infettive

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

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

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [40, 41, 43].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I fattori di rischio cardiovascolare classici sono: età > 50 anni, sesso maschile, familiarità per evento cardiovascolare giovanile (< di 55 anni se maschio, < di 65 anni se femmina), colesterolemia totale e HDL, pressione sanguigna, fumo e diabete.
2. HIV (sia quando la viremia è rilevabile che quando la viremia non è rilevabile) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente [AII] [49].
3. La lipodistrofia (sia nel fenotipo lipoatrofico ma soprattutto in quello lipoipertrofico) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente [AII] [73].
4. L'esecuzione dell'ECG permette di individuare ischemie silenti o dei disturbi di conduzione.

- Stima del rischio:

1. È in corso di validazione, ma non ancora disponibile, un algoritmo di rischio specifico per i pazienti con infezione da HIV (www.cphiv.dk/tools.aspx).
2. L'*algoritmo di Framingham* è l'unica equazione di predizione del rischio cardiovascolare che è stata confrontata con l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con infezione da HIV. Tale algoritmo (<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/CALCULATOR.asp?usertype=prof>) è pertanto da preferirsi pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici [AII] [40, 41, 43].
3. Altri algoritmi di predizione del rischio utilizzati nella popolazione generale hanno il vantaggio di computare fattori di rischio aggiuntivi che possono essere significativi nella patogenesi della malattia cardiovascolare in corso di infezione da HIV, in particolare l'*algoritmo PROCAM* include la trigliceridemia plasmatica (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html); l'*algoritmo Reynolds* (<http://www.reynoldsriskscore.org>) il dosaggio sierico della proteina C-reattiva; l'*algoritmo SHAPE* (http://www.shapesociety.org/your_levels_of_risk/) la valutazione del danno vascolare attraverso la misurazione dello spessore medio intimale.
4. Nei pazienti in cui l'*algoritmo di Framingham* stima un rischio cardiovascolare intermedio (compreso tra 10 e 20% nei successivi 10 anni) è indicato, laddove disponibile, un percorso specialistico di valutazione della vulnerabilità individuale in cui il giudizio clinico integra risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio integrativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno endoteliale [BIII].

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

1. *Biomarkers*: ipertrigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, VICAM), di coagulazione (D-dimero), omocisteina.
2. *Markers* di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici). Comprendono:
 - Test diagnostici di danno funzionale sono: velocità di polso, test endoteliale flusso mediato, indice pressorio caviglia braccio;

- Test diagnostici di danno strutturale sono o di danno strutturale spessore medio intinale, calcio coronarico.

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente [BII] [90].
2. L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare [BII] [91].

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. Le indicazioni di *switch* di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare [BII] [29]. Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica [AI] [63].
2. Il razionale sotteso allo *switch* terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia e alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono:
 - Sostituzione di IP/r con NNRTI o con IP (con o senza booster di RTV) ma con minor impatto metabolico (ATZ, SQV, DRV) o RAL [AI] [37, 62, 103].
 - Sostituzione di d4T o ZDV o ABC con TDF [AI] [24, 25].
 - NVP aumenta significativamente la colesterolemia HDL [104].
3. Alcuni studi di coorte hanno individuato segnali di associazione tra l'esposizione cumulativa di IDV, LPV/r ed esposizione corrente di ABC o ddi [BII] [22, 29]. I meccanismi patogenetici sottesi a questo rischio non sono noti. Per questi farmaci il rischio cardiovascolare appare in parte indipendente dal loro impatto metabolico e comunque in grado di estrinsecarsi solamente nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato. Gli interventi di sostituzione di questi farmaci vanno considerati caso per caso valutando i rischi e i benefici di ogni proposta alternativa [BII] [29, 63, 64].
4. I trattamenti hanno l'obiettivo di intervenire sui singoli fattori di rischio modificabili al fine di ridurre il loro impatto di rischio e si propone di raggiungere determinati livelli soglia. I livelli soglia identificati nella presente linea guida sono in conformità con le indicazioni EACS 2009 e rappresentano suggerimenti che rispondono a un principio di semplificazione rispetto alle linee guida ATP-III.

- Terapie complementari:

1. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, anticoagulante, antidiabetica e ipolipemizzante. I principi di trattamento di queste condizioni morbose sono analoghi a quelli della popolazione generale e devono tenere in attenta considerazione l'età del soggetto, le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, la necessità di un intervento più aggressivo per raggiungere i livelli soglia individuati.
2. Tra gli elementi di specificità dell'infezione da HIV ricordiamo:
 - a. Dislipidemia
 - Simvastatina è controindicata nei pazienti in terapia con IP [BIII] [53].

- Acido nicotinico (nella nuova formulazione a rilascio prolungato) è in grado di incrementare significativamente la colesterolemia HDL e migliorare il danno endoteliale [BII] [50].
- Valori di trigliceridemia > 500 mg/dL impongono un trattamento con fibrati al fine di ridurre il rischio di pancreatite [AI] [51].

b. Diabete

- Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e predire la comparsa del diabete [BII] [39].
- Nel soggetto non obeso, soprattutto in presenza di lipoatrofia, il trattamento con pioglitazone può essere un intervento utile in prima linea terapeutica per il trattamento del diabete [BI] [52].

INDIVIDUAZIONE DEL PAZIENTE A RISCHIO ELEVATO	Individuazione dei pazienti <u>con rischio cardiovascolare elevato</u> attraverso: 1. Stima del rischio per MCV con carte o algoritmi di predizione del rischio 2. Valutazione clinica individuale						
GESTIONE DEL PAZIENTE A RISCHIO ELEVATO	Dare indicazioni sulla dieta e sugli stili di vita a tutti i pazienti Considerare modifiche alla terapia ARV in maniera individualizzata nei pazienti con rischio CV elevato						
	Identificazione dei fattori di rischio modificabili						
	Fumo	Pressione sanguigna		Coagulazione	Glucosio	Lipidi	
		Iniziare terapia se: Sistolica ≥ 140 oppure diastolica ≥ 90 mmHg (soprattutto se rischio a 10 anni per MCV $\geq 20\%$)		Iniziare terapia se: MCV presente o età ≥ 50 e rischio a 10 anni $\geq 20\%$	Confermare la diagnosi di DM e iniziare terapia se: HBA1c $\geq 6.5\%$	Iniziare terapia se: MCV presente o DM di tipo II o rapporto TC:HDL >6 o rischio a 10 anni $\geq 20\%$	
		Obiettivi		Obiettivo - N/A	Obiettivo HBA1c $<6.5\%$	Obiettivi	
		DM o MCV o IRC+prot. $<130/<80$	Assenza di DM e MCV $<140/<90$	Trattamento con acido acetilsalicilico 75-150 mg/d			Ottimali
				TC		155 mg/dL	190 mg/dL
					LDL	80 mg/dL	115 mg/dL

MALATTIA EPATICA

I pazienti che assumono terapia antiretrovirale presentano spesso durante il trattamento un rialzamento delle transaminasi che può essere espressione di danno epatico. In molti casi tale rialzo non è espressione di un danno iatrogeno, ma è legato alla presenza di coinfezione con i virus HBV e HCV. In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C valutare la possibilità di trattare tale condizione: la guarigione dalla epatite C riduce il rischio di manifestare “*Drug-induced liver injury*” (DILI) [AII] [44]. Si rimanda alla specifica sezione delle linee-guida per il *management* di questi casi. Altre volte l'alterazione delle transaminasi è da riferirsi ad un abuso di sostanze alcoliche o alla assunzione di altri farmaci potenzialmente epatotossici.

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicato uno screening epatologico che comprende lo studio per coinfezioni virali (virus epatotropi ed erpetici), una indagine circa l'uso di alcol o di farmaci epatotossici, l'epatosteatosi (NAFLD) o steatosi associata a HCV (soprattutto genotipo 3), steatoepatite (NASH) e cause non epatiche di rialzo delle transaminasi (malattia celiaca, miopatia, ipertensione portale) oltre che malattie rare eredometaboliche.
2. Identificare i pazienti con *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) è importante in quanto tale condizione può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*, NASH) fino alla fibrosi; può inoltre indurre alterazioni metaboliche che favoriscono l'aterosclerosi. [AII] [7, 98].

- Stima del rischio:

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

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. Nei pazienti con Sindrome Metabolica o obesi eseguire una ecografia per valutare la presenza di NAFLD. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) possono essere utilizzate come approfondimento diagnostico in casi selezionati [AII] [97].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. Modificare i fattori predisponenti di NAFLD quali iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale può ridurre l'evoluzione della epatopatia e prevenire l'epatotossicità da farmaci. Tra i fattori predisponenti modificabili considerare anche l'infezione da HCV con genotipo 3 che è associato con la steatosi epatica e un aumentato rischio di danno epatico da farmaci [CIII] [96].

- *Switch* di terapia antiretrovirale e terapie complementari:

1. Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) rappresentano la classe di farmaci a maggior potenziale epatotossico; nevirapina può indurre danno epatico anche attraverso un meccanismo di ipersensibilità [BII] [69, 70].
2. Nei pazienti che iniziano nevirapina: controllare gli enzimi epatici al basale, ogni due settimane per il primo mese, ogni mese per il primo trimestre, poi ogni tre mesi.
3. L'esposizione cumulativa a inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare didanosina e stavudina, è associata alla insorgenza di NAFLD [BIII] [71].
4. Rivalutazione della terapia antiretrovirale in corso: dal momento che il danno epatico, soprattutto se legato a tossicità mitocondriale, può evolvere in modo silente, è opportuno valutare la possibilità di sostituire NRTI di vecchia generazione se presenti nella terapia in corso.
5. Nel paziente sintomatico, con un quadro clinico di epatite o con un concomitante rialzo della bilirubina, sospendere immediatamente ogni trattamento in corso. Alla normalizzazione del quadro, considerare l'uso di farmaci antiretrovirali caratterizzati da bassa tossicità epatica.
6. Nel paziente asintomatico, considerare comunque la sospensione del farmaco in presenza di un aumento delle transaminasi di 5-10 volte il livello di normalità [AIII] [92].
7. 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] [69].

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

PREVENZIONE	GESTIONE
<p>In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C valutare la possibilità di trattare tale condizione: la guarigione dalla epatite C riduce il rischio di manifestare "Drug-induced liver injury" (DILI). Si rimanda alla specifica sezione delle linee-guida per il management di questi casi.</p> <p>Nei pazienti con Sindrome Metabolica o obesi eseguire una ecografia per valutare la presenza di NAFLD. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) possono essere utilizzate come approfondimento diagnostico in casi selezionati .</p> <p>Modificare i fattori predisponenti di NAFLD quali iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale può ridurre l'evoluzione della epatopatia e prevenire l'epatotossicità da farmaci. Tra i fattori predisponenti modificabili considerare anche l'infezione da HCV con genotipo 3 che è associato con la steatosi epatica e un aumentato rischio di danno epatico da farmaci.</p> <p>Nei pazienti che iniziano nevirapina: controllare gli enzimi epatici al basale, ogni due settimane per il primo mese, ogni mese per il primo trimestre, poi ogni tre mesi.</p> <p>Rivalutazione della terapia antiretrovirale in corso: dal momento che il danno epatico – soprattutto se legato a tossicità mitocondriale – può evolvere in modo silente, è opportuno valutare la possibilità di sostituire NRTI di vecchia generazione se presenti nella terapia in corso.</p>	<p>Escludere le altre cause di rialzo delle transaminasi, in particolare abuso di alcool, presenza di coinfezioni con virus epatitici ed interruzione del trattamento con 3TC, FTC e TDF in pazienti con epatite cronica B.</p> <p>In caso di rialzo delle transaminasi se il paziente è sintomatico con un quadro clinico di epatite o con un concomitante rialzo della bilirubina, sospendere immediatamente ogni trattamento in corso. Alla normalizzazione del quadro considerare l'uso di farmaci antiretrovirali caratterizzati da bassa tossicità epatica.</p> <p>Nel paziente asintomatico, considerare comunque la sospensione del farmaco in presenza di un aumento delle transaminasi di 5-10 volte il livello di normalità .</p> <p>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.</p>

MALATTIA DELL'OSSO

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno screening per l'identificazione dei soggetti a rischio di malattia ossea [AII] [45, 46].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:
 1. Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale.
 2. I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m², ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abituaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi.
 3. In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in autunno e in primavera. Il dosaggio non è necessario nei pazienti che eseguono regolare supplementazione nutrizionale [AIII] [76-78].
 4. Una corretta valutazione dell'apparato osseo non può prescindere in alcun modo dallo studio del metabolismo minerale [AII] [74, 75].

- Stima del rischio:
 1. In tutti i pazienti di età > 40 anni è indicato stimare il rischio di frattura a 10 anni utilizzando l'algoritmo FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). L'algoritmo è indicato solo per pazienti di età > 40 anni, può sottovalutare il rischio nei soggetti con HIV, e occorre inserire l'HIV come causa secondaria di osteoporosi [AII] [67, 68].

- Valutazione di vulnerabilità:
 2. La DXA è il *golden-standard* per lo studio della densità minerale ossea e il più importante fattore di rischio indipendente di osteoporosi, ove possibile, è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 fattori di rischio maggiori. Occorre utilizzare lo *Z-score* per le donne in pre-menopausa e gli uomini < 50 anni d'età. In caso di valori di BMD anormali, indagare anche le altre cause secondarie di osteoporosi. Nel *follow-up* va ripetuta dopo 18-24 mesi [AII] [79, 93].

Gestione del paziente a rischio elevato

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

- *Switch* di terapia antiretrovirale:
 1. Tutti i farmaci antiretrovirali possono avere un impatto sul metabolismo osseo [AI] [45].
 2. La correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD minimizza la tossicità dei farmaci antiretrovirali [BIII].
 3. La tossicità ossea di tenofovir si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati: in caso di riscontro di alterazioni

della funzionalità renale e/o del metabolismo osseo, ed in presenza di valide alternative efficaci, è opportuno valutare la sostituzione dello stesso [BI] [81, 82].

4. Non esistono interventi di *switch* di terapia antiretrovirali di provata efficacia nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV [BIII].

- Terapie complementari:

1. Correggere sempre l'eventuale ipovitaminosi se il valore riscontrato risulti inferiore a 75 nmol/l o a 30 ng/ml.
2. La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno preferenzialmente in primavera e autunno, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni.
3. In caso di ipovitaminosi, è indicato controllare i livelli plasmatici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, e PTH.
4. Integrare sempre con calcio in caso di basso introito alimentare dello stesso.

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

PREVENZIONE	GESTIONE
<p>Gli stili di vita utili nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 g e Vit D 800 UI/die con la dieta, prevenzione del dimagrimento (BMI<18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol.</p> <p>Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale.</p> <p>I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m², ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi.</p> <p>In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in autunno e in primavera. Il dosaggio non è necessario nei pazienti che eseguono regolare supplementazione nutrizionale.</p> <p>Una corretta valutazione dell'apparato osseo non può prescindere in alcun modo dallo studio del metabolismo minerale.</p>	<p>La tossicità ossea di tenofovir si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati: in caso di riscontro di alterazioni della funzionalità renale e/o del metabolismo osseo, ed in presenza di valide alternative efficaci, è opportuno valutare la sostituzione dello stesso.</p> <p>Non esistono interventi di <i>switch</i> di terapia antiretrovirali di provata efficacia nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV.</p> <p>La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno preferenzialmente in primavera e autunno, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni.</p> <p>In caso di ipovitaminosi, è indicato controllare i livelli plasmatici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, e PTH.</p> <p>Integrare sempre con calcio in caso di basso introito alimentare dello stesso.</p>

LIPODISTROFIA

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I fattori di rischio per lipodistrofia sono il sesso maschile, il basso nadir e lo scarso recupero immunologico, l'esposizione cumulativa ai farmaci antiretrovirali [AII] [65]. La lipoatrofia si associa all'uso degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare agli analoghi timidinici [AII] [66]. La lipoipertrofia si associa ad alto o incremento del BMI [AII] [65].

- Stima del rischio:

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

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. La DEXA, attraverso la valutazione della percentuale di tessuto adiposo delle gambe e la TC addome per la misurazione della quantità di grasso sottocutaneo, ovvero la valutazione ecografica, laddove disponibili, rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno redistributivo [BIII].
2. L'inquadramento del paziente da sottoporre a intervento chirurgico deve avvenire attraverso una valutazione multidisciplinare che coinvolge infettivologo e chirurgo e tiene in considerazione determinanti di salute orientati sul paziente e la qualità di vita [BII] [4].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. Lipoipertrofia:

- 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 [BIII] [80].
- Una dieta corretta e l'attività fisica possono contrastare l'accumulo di grasso viscerale e determinare un miglioramento della sensibilità insulinica e dei lipidi nel sangue, soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia. Tali interventi possono però acuire la lipoatrofia sottocutanea.

2. Lipoatrofia:

- Le modifiche della terapia antiretrovirale, sostituendo gli analoghi timidinici, sono i soli provvedimenti che si sono dimostrati in grado di ristabilire parzialmente il grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti fino 400-500 g/anno [24, 25]. Possibile anche l'opzione di regimi NRTI-*sparing* [AII] [88, 89].

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. Sostituire d4T o ZDV con abacavir (ABC) o tenofovir (TDF). Occorre tuttavia tenere conto del potenziale rischio di tossicità legato all'uso di questi farmaci.
2. Evitare l'uso di stavudina (d4T) e di zidovudina (ZDV, AZT), o cambiarli preventivamente [AII].
3. Passare a regimi privi di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il passaggio a questi regimi può determinare un possibile aumento del rischio di dislipidemia [AI].
4. Non esistono interventi di *switch* di terapia antiretrovirale di provata efficacia per il trattamento della lipoipertrofia [BIII].

- Terapie complementari:

1. Lipoipertrofia [BI]:

- Diversi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento della lipoipertrofia. L'ormone della crescita diminuisce il tessuto adiposo viscerale, ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea e la resistenza all'insulina [57, 58]. Il tesamorelin (fattore di rilascio dell'ormone della crescita), attualmente non autorizzato in Europa, si è dimostrato efficace nella riduzione del volume del tessuto adiposo viscerale [59]. La metformina diminuisce il tessuto adiposo viscerale nei soggetti insulino-resistenti ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea [60].
- Interventi chirurgici per la correzione della lipoipertrofia possono essere presi in considerazione per la rimozione di lipomi localizzati e per la correzione della gobba di bufalo anche se la durata dell'effetto è variabile [BIII] [61].

2. Lipoatrofia:

- Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoatrofia del viso non costituiscono un intervento di chirurgia estetica, ma la riparazione di un danno iatrogeno. Determinano, infatti, un effetto positivo sulla qualità della vita e sulla depressione, riducono lo stigma della visibilità della malattia da HIV "svelata" dalla riconoscibilità dei fenomeni lipodistrofici, e rappresentano un intervento di sostegno all'aderenza della terapia antiretrovirale [BII] [54].
- L'approccio chirurgico può essere eseguito sia mediante la tecnica dell'autotrapianto di tessuto adiposo (*lipofilling*) oppure attraverso trattamenti riempitivi con *filler* sintetici (riassorbibili o non riassorbibili), utilizzati nei soggetti che non hanno tessuto adiposo da utilizzare come sede donatrice [BI] [55, 56]. I *filler* sintetici riassorbibili sono da preferirsi nei soggetti con lipoatrofia meno severa e di età inferiore a 50 anni, i *filler* sintetici non riassorbibili nei casi di lipoatrofia più severa e con età maggiore di 50 anni [BIII]. L'uso di *filler* sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto [BIII].
- L'uso di terapie mediche per migliorare la lipoatrofia ha dato risultati contrastanti. In particolare l'uso di tiazolidinedioni come il rosiglitazone e il pioglitazone non ha determinato un aumento significativo del tessuto adiposo. L'uso di rosiglitazone può determinare un innalzamento dei livelli lipidici nel sangue e rischio di cardiopatia ischemica [CIII] [72].

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

PREVENZIONE	GESTIONE
<p>A tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo, possibilmente con questionari.</p> <p>Una dieta corretta e l'attività fisica possono contrastare l'accumulo di grasso viscerale e determinare un miglioramento della sensibilità insulinica e dei lipidi nel sangue, soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia. Tali interventi possono però acuire la lipoatrofia sottocutanea.</p>	<p>Le modifiche della terapia antiretrovirale, sostituendo gli analoghi timidinici, sono i soli provvedimenti che si sono dimostrati in grado di ristabilire parzialmente il grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti fino 400-500 g/anno. Possibile anche l'opzione di regimi NRTI-<i>sparing</i>.</p> <p>Sostituire d4T o ZDV con abacavir (ABC) o tenofovir (TDF). Occorre tuttavia tenere conto del potenziale rischio di tossicità legato all'uso di questi farmaci.</p> <p>Evitare l'uso di stavudina (d4T) e di zidovudina (ZDV, AZT), o cambiarli preventivamente.</p> <p>Passare a regimi privi di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il passaggio a questi regimi può determinare un possibile aumento del rischio di dislipidemia.</p> <p>Non esistono interventi di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale di provata efficacia per il trattamento della lipoipertrofia.</p> <p>Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoatrofia del viso non costituiscono un intervento di chirurgia estetica ma la riparazione di un danno iatrogeno. Determinano, infatti, un effetto positivo sulla qualità della vita e sulla depressione, riducono lo stigma della visibilità della malattia da HIV "svelata" dalla riconoscibilità dei fenomeni lipodistrofici, e rappresentano un intervento di sostegno all'aderenza della terapia antiretrovirale.</p> <p>L'approccio chirurgico può essere eseguito sia mediante la tecnica dell'autotrapianto di tessuto adiposo (<i>lipofilling</i>) oppure attraverso trattamenti riempitivi con <i>filler</i> sintetici (riassorbibili o non riassorbibili), utilizzati nei soggetti che non hanno tessuto adiposo da utilizzare come sede donatrice [BI] [55, 56]. I <i>filler</i> sintetici riassorbibili sono da preferirsi nei soggetti con lipoatrofia meno severa e di età inferiore a 50 anni, i filler sintetici non riassorbibili nei casi di lipoatrofia più severa e con età maggiore di 50 anni [BIII]. L'uso di <i>filler</i> sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto.</p> <p>L'uso di terapie mediche per migliorare la lipoatrofia ha dato risultati contrastanti. In particolare l'uso di tiazolidinedioni come il rosiglitazone e il pioglitazone non ha determinato un aumento significativo del tessuto adiposo. L'uso di rosiglitazone può determinare un innalzamento dei livelli lipidici nel sangue e rischio di cardiopatia ischemica.</p> <p>Diversi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento della lipoipertrofia. L'ormone della crescita diminuisce il tessuto adiposo viscerale ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea e la resistenza all'insulina [57, 58]. Il tesamorelin (fattore di rilascio dell'ormone della crescita), attualmente non autorizzato in Europa, si è dimostrato efficace nella riduzione del volume del tessuto adiposo viscerale [59]. La metformina diminuisce il tessuto adiposo viscerale nei soggetti insulino-resistenti ma può acuire la lipoatrofia sottocutanea [60].</p> <p>Interventi chirurgici per la correzione della lipoipertrofia possono essere presi in considerazione per la rimozione di lipomi localizzati e per la correzione della gobba di bufalo anche se la durata dell'effetto è variabile [BIII] [61].</p>

MALATTIA RENALE

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno *screening* per identificare i soggetti a rischio o con insufficienza renale [AII] [47, 48].

Individuazione del paziente a rischio elevato

- Individuazione dei fattori di rischio:

1. I principali fattori di rischio riconosciuti per patologia renale sono: la presenza di ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, coinfezione epatitica, utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, etnia africana, età avanzata, anamnesi di infezione opportunistica, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA [AII] [47, 48].

- Stima del rischio:

1. La valutazione della funzione glomerulare avviene con algoritmi di predizione che computano il livello di creatinina sierica, l'età, il sesso, l'etnia e misure antropometriche [AI] [83, 84]. La *formula di Cockcroft e Gault* e l'*equazione del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study* hanno evidenziato diversi limiti: il primo algoritmo principalmente sovrastima il filtrato glomerulare, mentre il secondo sottostima il filtrato glomerulare per valori alti [85-87]. Una terza equazione è stata studiata dalla *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* per superare entrambi questi limiti ed è da preferire per la stima del filtrato glomerulare nel paziente con infezione da HIV.
2. Il calcolo della *clearance* della creatinina è necessario, poiché il valore della creatinina sierica dipende in varia misura anche da fattori e situazioni extra-renali; inoltre, la correlazione fra creatinina e filtrato glomerulare non è lineare. La raccolta delle urine delle 24 ore, per quanto indaginosa, è più accurata e sicuramente da preferire all'utilizzo delle formule *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, *Cockcroft-Gault (CG)*, *EPI-CKD* [AII].

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. Nel danno tubulare è possibile il verificarsi di proteinuria tubulare, in cui l'albumina non sia la principale proteina urinaria. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare di per sé [15, 101, 102].
2. La valutazione corretta della funzione tubulare si stima con la valutazione della proteinuria nelle urine spot, possibilmente utilizzando il rapporto proteine/creatinina [AII].

Gestione del paziente a rischio elevato

- Interventi sugli stili di vita:

1. Data la stretta connessione tra danno renale e danno cardiaco, gli interventi di prevenzione cardiovascolare con particolare riferimento alla malattia ipertensiva, appaiono efficaci anche per la prevenzione delle malattie del rene [AII].

- *Switch* di terapia antiretrovirale:

1. La Sindrome di Fanconi è una condizione clinica rara associata a tubulopatia prossimale che si diagnostica con i seguenti parametri: glicosuria normoglicemica, proteinuria, aumento della fosfaturia e riduzione della fosforemia, ipokaliemia (più rara), acidosi metabolica da perdita di basi (ovvero HCO₃ basso nel sangue e urine alcaline) e l'aumento della creatinina.
2. In caso di Sindrome di Fanconi è obbligatoria la sospensione di tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtra glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario [AII] [28, 95].

- Terapie complementari:

1. Occorre attivarsi ogniqualvolta il GFR sia al di sotto dei 60 ml/min e/o in caso di riscontro di proteinuria/microematuria [99, 100].
2. In questi casi è indicato ripetere il *risk assessment* per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato, ed eseguire un'ecografia delle logge renali; in caso di ematuria, indipendentemente dal grado di proteinuria, consultare lo specialista nefrologo [AII].

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

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

SCREENING E INDAGINI PER LA PROTEINURIA		
Striscia reattiva urinaria per le proteine (Dipstick)		
Se POSITIVA:		Se NEGATIVA:
- Rapporto proteine/creatinina nelle urine ($\mu\text{P}/\text{Cr}$), o proteinuria 24 h - Ecografia renale - GFR stimato (e GFR)		Follow-up clinico di routine
Se: - Proteinuria < 300 mg/24h - $\mu\text{P}/\text{Cr}$ < 0,3 mg/mg - Nessuna alterazione	Se: - Proteinuria >300 mg/24h - $\mu\text{P}/\text{Cr}$ < 0,3 mg/mg e/o Ematuria oppure Eco anormale oppure GFR stimato < 60 mL/min	Considerare sempre: Ipertensione Diabete Sindrome metabolica HIVAN Effetti dei farmaci
Allora: - Screening renale annuale	Allora: - Consulenza nefrologica - Biopsia renale	

SCREENING E RICERCA DI IR con eGFR		
Misura creatinina sierica e proteinuria al riscontro di HIV clinico Calcolare eGFR (preferibilmente con algoritmo CKD-EPI) Esame urine standard per proteinuria/glicosuria/ematuria		
Se < 90 mL/min o proteinuria positiva		Se > 90 mL/min:
Allora: - Ecografia renale - Fosforemia - Proteinuria - Misura della P.A. - Escludere Diabete		Allora: - Follow-up clinico di routine
Se: - Normale o GFR stabile > 60 mL/min	Se: - Proteinuria, glicosuria - Ematuria o Iposfosfemia o Alterazioni ecografiche o eGFR < 60 ml/min	Considerare sempre: Ipertensione Diabete Sindrome metabolica HIVAN Effetti dei farmaci
Allora: - Screening renale annuale	Allora: - Consulenza nefrologica	

Di seguito alcune abbreviazioni utilizzate:

ALT = alanina amminotransferasi

aMDRD = formula MDRD semplificata

AST = aspartato transaminasi

c-HDL = colesterolo delle lipoproteine ad alta densità

c-LDL = colesterolo delle lipoproteine a bassa densità

CT = colesterolemia totale

DXA = densitometria ossea a doppio raggio X

ECG = elettrocardiogramma

FRAX® = Fracture Risk Assessment Tool (algoritmo/procedura per la stima del rischio di frattura)

MCV = malattia cardiovascolare

TG = trigliceridi

GFR = filtrato glomerulare

eGFR = stima del filtrato glomerulare con algoritmo elettronico

NRTI: Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

AZT: zidovudina

d4T: stavudina

ddI: didanosina

3TC: lamivudina

FTC: emtricitabina

ABC: abacavir

TDF: tenofovir

NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

EFV: efavirenz

NVP: nevirapina

ETV: etravirina

IP: Inibitori della proteasi

IDV: indinavir

SQV: saquinavir

LPV: lopinavir

FPV: fosamprenavir

ATV: atazanavir

DRV: darunavir

TPV: tipranavir

Inibitori della fusione

ENF: enfuvirtide

Inibitori della integrasi

RAL: raltegravir

Inibitori del CCR5

MVC: maraviroc

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

L'esito clinico e la qualità della vita delle persone con infezione da HIV possono essere profondamente influenzati dalla presenza di disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici, siano essi conseguenza di un danno da HIV al sistema nervoso centrale (SNC) - in tal caso definiti come *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) - riconducibili ad altre cause, o al sovrapporsi di entrambe le situazioni.

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

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

	ALTERAZIONE ACQUISITA IN ≥2 AREE COGNITIVE DOCUMENTATA DA ESAME NP	INTERFERENZA CON LA VITA QUOTIDIANA
Deficit Neurocognitivo Asintomatico (ANI)	Presente	No
Disturbo Neurocognitivo Lieve (MND)	Presente	Lieve
Demenza HIV-associata (HAD)	Presente	Grave

HAND: *HIV-associated Neurocognitive Disorders*; ANI: *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*; MND: *Mild Neurocognitive Disorder*; HAD: *HIV-Associated Dementia*; Esame NP: Esame Neuropsicologico

Mentre l'incidenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) [4], la prevalenza generale dei disturbi neurocognitivi è aumentata, verosimilmente in relazione all'aumento nel tempo di nuovi casi incidenti e della sopravvivenza dell'infezione da HIV, interessando il 25%-50% dei pazienti [5-8]. HAND è associata a diversi *fattori di rischio*, tra cui:

- Un nadir di CD4+ < 200 cellule/μL;
- L'età superiore ai 50 anni;
- La confezione con HCV, il diabete o l'insulino-resistenza [3, 5, 6].

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

- Depressione;
- Disturbi d'ansia;
- Psicosi e altre patologie psichiatriche;
- Demenze vascolari e ischemiche;
- Malattia di Alzheimer;
- Infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti;
- Encefalopatie dismetaboliche;
- Cirrosi epatica;
- Coinfezione con HCV;
- Uso attuale o anamnestico di stupefacenti (cocaina, metanfetamine, oppioidi);

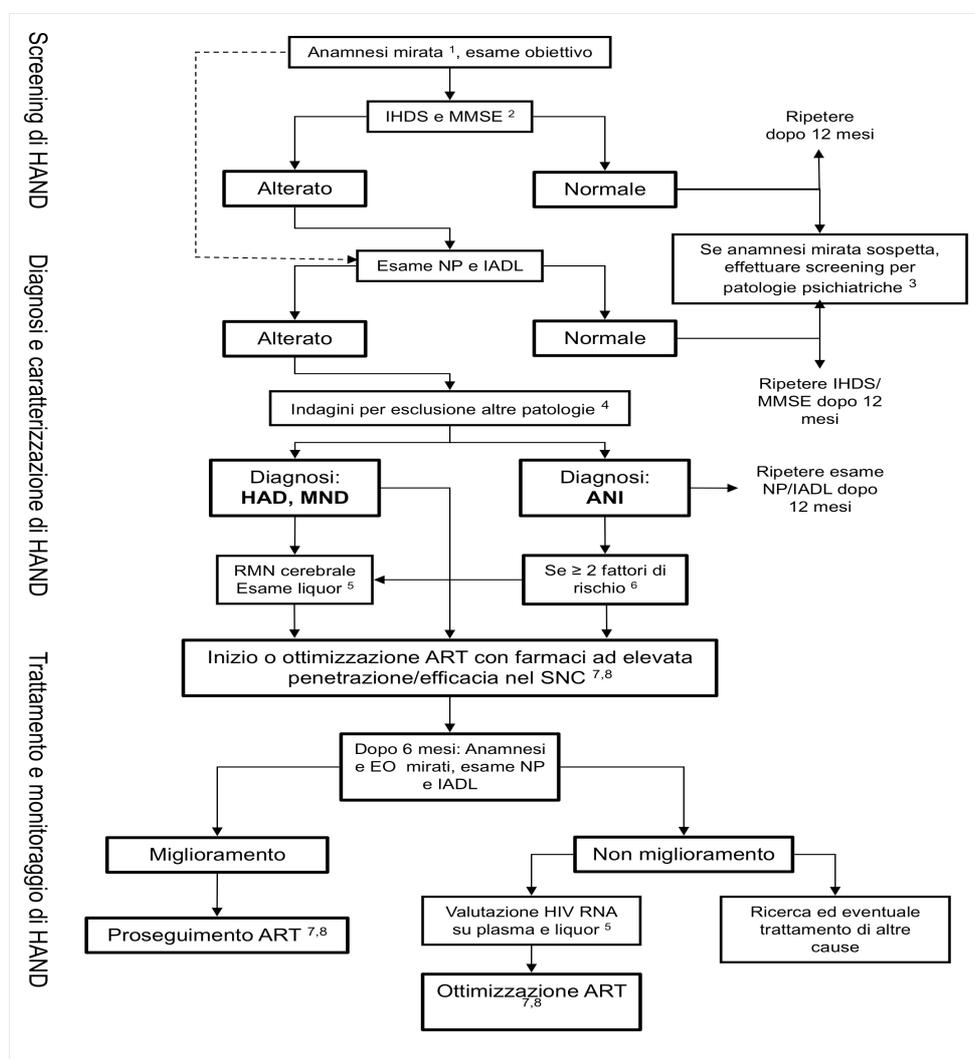
- Abuso di psicofarmaci;
- Etilismo;
- Pregresso trauma cranico commotivo.

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

Diagnosi dei disordini neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

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

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



Note alla Figura 1:

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

1. Per evidenziare difficoltà a svolgere una o più delle seguenti funzioni: pianificare ed eseguire compiti complessi; ragionare in maniera congrua e nei tempi consueti; mantenere consueti livelli di attenzione; avere un buon orientamento temporo-spaziale; mantenere un comportamento adeguato alle circostanze ambientali; avere una buona memoria prospettica, o memoria per le azioni o i piani futuri; e per evidenziare eventuale sintomatologia psichiatrica sfumata (es. sintomi depressivi o d'ansia).

2. Pazienti con alterazioni neurocognitive evidenti e/o documentate non necessitano di test di screening e sono candidati direttamente all'esame NP. Per aumentare la sensibilità diagnostica del MMSE alcuni esperti propongono un innalzamento del cut-off classico da 24/30 a 28/30.

3. Nei pazienti con sintomatologia non spiegata da alterazioni neurocognitive è indicata la consulenza specialistica per la diagnosi ed il trattamento di eventuali patologie psichiatriche o psicologiche.

4. Comprendenti esame obiettivo neurologico ed esami ematici, per escludere le condizioni/comorbidità di per sé associate a disturbo NC.

5. Fattori di rischio: nadir CD4+ < 200 cellule/ μ L, età > 50 anni, HCV-Ab positività, diabete o resistenza insulinica.

6. Esami indicati per caratterizzare HAND ed ulteriormente escludere altre patologie. L'esame del liquor è indicato principalmente per studiare la presenza di HIV-RNA (contemporaneamente alla valutazione su plasma) e di farmacoresistenza

7. Per la definizione di farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC si consiglia di utilizzare *Central nervous system Penetration Effectiveness – CPE Score (Letendre S et al, CROI 2010)* [vedi in seguito]

8. Considerare terapia riabilitativa cognitiva

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

LIVELLO	ESAME/I	OBIETTIVO/I	POPOLAZIONE
1a	Anamnesi mirata*, esame obiettivo	Individuazione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi o psichiatrici	Tutti [AIII]
1b	IHDS, MMSE	Individuazione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi	Tutti [AIII] o, se non praticabile in tutti, almeno nei pazienti con 1 o più fattori di rischio (Figura 1, nota 5)
2a	Esame NP	Diagnosi di deficit neurocognitivo e definizione della sua gravità	Pazienti con anamnesi suggestiva [AII]; Pazienti con IHDS \leq 10 [AII] o MMSE < 28** [BII]
2b	Questionario IADL	Valutazione impatto funzionale Diagnosi di gravità di HAND	Pazienti con esame NP alterato [AII]
2c	Questionario mirato	Screening depressione e altre patologie psichiatriche	Pazienti in cui emergono sintomi all'anamnesi, ma con esame NP nella norma [AII]
2d	Esami di laboratorio e strumentali	Esclusione patologie confondenti	Pazienti con esame NP alterato [AII]

3a	Esame neurologico	Esclusione patologie confondenti Diagnosi di gravità di HAND	Pazienti con esame NP alterato [AII]
3b	RMN encefalo	Esclusione patologie confondenti Ricerca segni compatibili HAND	Pazienti con HAD o MND [AII] Pazienti con ANI e ≥ 2 fattori di rischio [BII]
3c	Esame del liquor	Esclusione patologie confondenti HIV-RNA, GRT	Pazienti con HAD [AII] o MND [BII] Pazienti con ANI e ≥ 2 fattori di rischio [BII]
GRT: <i>Genotypic Resistance Test</i> * vedi Figura 1, nota 1. ** vedi Figura 1, nota 2.			

Come primo livello di indagine, è importante includere nel colloquio clinico per tutti i pazienti con infezione da HIV alcuni elementi di valutazione cognitiva e psichiatrica, ricercando i sintomi che frequentemente caratterizzano un disturbo cognitivo all'esordio, e che impongono l'avvio di un approfondimento neuropsicologico.

La presenza di possibili problemi neurocognitivi va indagata obiettivamente mediante l'esecuzione di test di screening semplici e somministrabili velocemente (5-10 minuti) da personale medico o paramedico anche non specialistico. A questo scopo si consigliano l'*International HIV Dementia Scale* (IHDS) [9] ed il *Mini Mental State Examination* (MMSE) (in allegato) [10]. L'IHDS è stata sviluppata sulla base dell'*HIV Dementia Scale* (HDS) [11] per superare problemi linguistici e culturali e si è dimostrato utile anche in paesi non anglosassoni [12]. Tuttavia, ha una bassa sensibilità e specificità [13, 14], specialmente nelle forme meno gravi di deficit neurocognitivo [15, 16]. L'MMSE fu messo a punto per le demenze corticali ed è meno sensibile per le forme sottocorticali, come HAD, in cui la sensibilità è risultata inferiore a quella dell'IHDS [16]. Per ovviare ai limiti di sensibilità dei singoli test e in considerazione delle rispettive specificità, è indicato l'utilizzo combinato di entrambi. È importante sottolineare che l'MMSE e l'IHDS non sostituiscono un esame neuropsicologico (NP) completo.

L'esame NP è lo strumento di secondo livello che consente di confermare il decadimento cognitivo, definirne profilo e gravità, e controllarne l'evoluzione nel tempo. Questo esame deve comprendere una batteria di test che esplori diverse aree cognitive coinvolte nell'infezione da HIV del SNC (esempi di test NP in allegato) [3]. La durata è variabile (30-60 minuti) e sia la somministrazione che l'interpretazione delle prestazioni ottenute richiedono un training specifico da parte dell'operatore, generalmente un neuropsicologo. L'esame NP non consente di determinare la causa del *deficit* cognitivo, tuttavia la tipologia delle alterazioni riscontrate possono orientare verso una compromissione prevalente delle strutture corticali o sottocorticali, in quest'ultimo caso compatibile con forme HIV-correlate e/o vascolari (le alterazioni caratteristiche nelle forme corticali o sottocorticali sono presentate in allegato). Se l'esame NP mostra un deficit delle funzionalità cognitive, è importante ricorrere a strumenti di misura dell'indipendenza funzionale nelle attività della vita quotidiana come la scala IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) (in allegato) [3, 17-19] ed escludere l'eventuale presenza di depressione o altre patologie psichiatriche, che, se presenti, richiederanno la valutazione specialistica psichiatrica.

Come anticipato, la diagnosi di HAND viene posta non solo in base al deficit riscontrato all'esame NP, ma richiede anche l'esclusione di altre patologie in grado di sostenere il quadro clinico. Pertanto, in presenza di disturbi neurocognitivi, è indicato procedere verso ulteriori accertamenti, tra cui la valutazione neurologica, l'esecuzione di una risonanza magnetica dell'encefalo (RMN) e l'esame del

liquor cerebrospinale [20]. Questi stessi accertamenti, inoltre, possono fornire informazioni utili per confermare e caratterizzare le forme di HAND.

In pazienti con HAND, la RMN può evidenziare quadri di atrofia cerebrale, corticale o sottocorticale, e/o di anomalie diffuse delle sostanza bianca [20-22]. Per quanto riguarda l'esame del liquor, non esiste un profilo patognomonico di HAND, tuttavia le forme più gravi, o HAD, sono nella maggior parte accompagnate da elevati livelli liquorali sia di HIV-RNA [23, 24], che di marcatori di immunoattivazione, come la neopterina o MCP-1 (*Macrophage Chemoattractant Protein-1*) [25] e di danno neuronale, come NFL (*Neurofilament Light Chain*) [26, 27]. I profili neuroradiologici e liquorali di MND e ANI non sono ancora stati caratterizzati.

Trattamento dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

Oltre a ridurre l'incidenza dei disordini neurologici HIV-correlati, cART è efficace nel migliorare la performance neurocognitiva [28-31] e nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione e di danno neuronale [21, 32-35]. L'inizio della terapia antiretrovirale è quindi fortemente raccomandato in caso di diagnosi di HAND, a qualsiasi livello di CD4+ [AII].

Va ricordato che, a causa della presenza delle barriere cerebrali e delle particolari cellule bersaglio del virus nel SNC, i macrofagi, il SNC può rappresentare un *reservoir* per HIV [1]. La riduzione dei livelli di HIV RNA liquorale indotta da cART nei pazienti con significativa replicazione nei macrofagi cerebrali (spesso associata a sintomi neurocognitivi), risulta dal duplice effetto della terapia a livello sistemico e nel SNC [34-36]. E' quindi fondamentale, perché cART sia efficace nel SNC, che i farmaci antiretrovirali (ARV) superino le barriere cerebrali e raggiungano concentrazioni adeguate a inibire la replicazione virale nei macrofagi tissutali. I farmaci ARV si differenziano in termini di penetrazione e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche (peso molecolare, lipofilità, legame con le proteine, utilizzo di trasportatori di membrana) e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi [37-40]. Tuttavia, la reale efficacia clinica o virologica dei singoli farmaci è stata valutata solo in rarissimi casi di utilizzo in monoterapia (AZT, ddI, lopinavir/r, atazanavir/r) [41-45] o in regimi di combinazione (d4T, efavirenz, atazanavir/r) [46, 47].

E' stato proposto, per definire l'efficacia di una combinazione di farmaci ARV nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS penetration-effectiveness score*) (Tabella 3) [38, 49]. Questo score viene calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Alti livelli di *CPE score* sono risultati associati ad una minore rilevazione di HIV-RNA nel liquor e ad un più importante miglioramento neurocognitivo nel tempo [38, 48].

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

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

Riteniamo che il *CPE score* e, in particolare, la classificazione dei farmaci in diversi gruppi a seconda della penetrazione/efficacia nel SNC possa rappresentare uno strumento utile nell'impostazione di una terapia ARV e che, al momento, non vi siano strumenti superiori a questo scopo [48]. Tuttavia ne consigliamo un uso prudente ed in associazione ad altri strumenti e parametri di valutazione. E' importante infatti considerare: a) che i punteggi di penetrazione-efficacia non sono stati attribuiti, perché non attuabile, utilizzando gli stessi criteri per tutti i farmaci, e che comunque la tabella si riferisce ad un'analisi preliminare in cui i criteri utilizzati per la classificazione di ogni singolo farmaco non sono completamente noti [49]; b) che alcuni, ma non tutti gli studi effettuati hanno confermato un'associazione tra *CPE score* e presenza o persistenza di alterazioni neurocognitive [38, 48, 50, 51]; c) che vi sono verosimilmente altri fattori che influenzano la risposta alla cART nel SNC, tra cui l'entità dell'infezione produttiva del SNC e la potenziale presenza di varianti virali resistenti, che necessitano concentrazioni inibitorie di farmaci ARV più elevate rispetto a varianti *wild-type*, non sempre raggiungibili nel compartimento intratecale [52]; d) che questa classificazione rappresenta uno strumento dinamico, soggetto a variazioni continue derivanti dall'evoluzione naturale delle conoscenze e dello sviluppo di nuove molecole. Appare comunque ragionevole e sufficientemente documentato che una cART che contenga farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC sia indicata per il trattamento di pazienti con alterazioni neurocognitive HIV-mediate. A questo scopo, la classificazione dei farmaci ARV in diversi gruppi, a seconda della diversa penetrazione/efficacia, può fornire un aiuto per la scelta dei farmaci da usare in questi casi.

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

Tabella 4 - Terapia antiretrovirale in pazienti con disturbo neurocognitivo lieve (MND) o demenza HIV-associata (HAD).

	SCENARIO CLINICO E POSSIBILI BASI BIOLOGICHE	TERAPIA ARV *
Non in terapia ARV, MND/HAD	Infezione produttiva del SNC	Terapia ARV con 3 farmaci, tutti ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC, tenendo conto anche del GRT sul plasma e, se effettuato, sul liquor [AII]
In terapia ARV in fallimento terapeutico, MND/HAD	a. HIV RNA dosabile nel liquor con GRT sovrapponibile o diverso rispetto al plasma: infezione produttiva del SNC conseguente a intensa replicazione virale nel SNC e/o resistenze nel SNC e/o scarsa penetrazione/efficacia di ART nel SNC b. HIV-RNA non dosabile nel liquor: possibile replicazione di HIV nel SNC a bassa carica o presenza di danno cronico al SNC	Modificazione terapia ARV in base a GRT su plasma (a, b) e sul liquor (a), verso terapia superiore o almeno equivalente alla terapia in corso in termini di penetrazione ed efficacia nel SNC
In terapia ARV con viremia soppressa, MND/HAD	a. HIV-RNA dosabile nel liquor: infezione produttiva del SNC conseguente a replicazione virale compartimentalizzata e/o resistenze nel liquor e/o scarsa penetrazione/efficacia di ART nel SNC. b. HIV-RNA non dosabile nel liquor: possibile replicazione di HIV a bassa carica o presenza di danno cronico al SNC.	Modificazione terapia in base a GRT su liquor e precedenti test su plasma privilegiando farmaci con elevata penetrazione ed efficacia nel SNC (a) [AII]. Potenziamento terapia mediante aggiunta di uno o più farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC (a, b) [BIII].
* Per farmaci ad alta penetrazione ed efficacia nel SNC si rimanda alla Tabella 3 sul <i>CPE score</i> , in cui i ai farmaci a più elevata efficacia/penetrazione viene attribuito un punteggio più elevato.		

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

In assenza di MND o HAD è importante identificare i pazienti più a rischio di sviluppare deficit neurocognitivi sintomatici in futuro e attuare strategie efficaci per la sua prevenzione. E' indicato, sia nei pazienti con ANI, sia nei pazienti senza alterazioni neurocognitive, ma con fattori di rischio (nadir CD4+ < 200 cellule/ μ L, età >50 anni, infezione con HCV, diabete o resistenza insulinica), effettuare un attento monitoraggio neurocognitivo (con esame NP e IADL ogni 12 mesi per valutare un'eventuale evoluzione verso MND) [AII] e considerare l'uso di farmaci ad elevata penetrazione ed efficacia nel SNC sia nei casi di ANI con ≥ 2 fattori di rischio per lo sviluppo di HAND [AII], sia di pazienti senza compromissione con ≥ 2 fattori di rischio [CIII] (Figura 1).

Monitoraggio dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

I benefici di cART in pazienti con disturbi neurocognitivi sono variabili sia nella risposta ai test NP [53], sia nella risposta virologica liquorale [34, 36, 54]. In alcuni pazienti in terapia i deficit possono comparire malgrado la soppressione virologica nel plasma, o persistere nel tempo, anche con fluttuazioni di intensità [3, 6, 55, 56]. Si consiglia, nel paziente con alterazioni neurocognitive, la rivalutazione ogni 6 mesi mediante esame NP, fino a miglioramento o stabilizzazione. La rivalutazione ogni 12 mesi, mediante test di screening (nei pazienti senza alterazioni) o mediante esame NP, è indicata in tutti gli altri casi [AII] (Figura 1 e successiva Tabella 5).

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

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

Disturbi neurocognitivi e aderenza alla terapia antiretrovirale

I disturbi neurocognitivi e psichiatrici sono associati a ridotta aderenza a cART [57-59] - con regimi complessi associati ad aderenza significativamente peggiore - sia per la ridotta consapevolezza dell'importanza della terapia, sia per sfiducia e demotivazione. Si raccomandano, in tutti i pazienti, sia la ricerca di disturbi neurocognitivi [AIII] che la diagnosi di comorbidità psichiatriche e il loro trattamento, dove necessario [AIII]. Nei pazienti con disturbi cognitivi è raccomandato un accurato monitoraggio dell'aderenza [AIII], ed è consigliato, compatibilmente con gli altri criteri di scelta dei farmaci e dei regimi, l'impiego di terapie semplici [CIII].

Effetti collaterali al SNC dei farmaci antiretrovirali

L'uso di EFV, pur in misura non univoca, è stato associato ad un'aumentata frequenza degli effetti collaterali al SNC in pazienti con comorbidità psichiatrica [60]. E' quindi consigliato valutare la presenza di tali fattori di rischio prima di prescrivere EFV e valutarne il rapporto rischio-beneficio [BIII].

Interazioni con altri farmaci ad uso psichiatrico o neurologico

Vi sono diverse interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci a uso psichiatrico o neurologico, che possono compromettere l'efficacia di entrambe le terapie o aumentarne gli effetti collaterali. E' importante valutare, al momento dell'istituzione di ART o di una terapia con farmaci ad uso psichiatrico o neurologico, le possibili interazioni ed eventuali aggiustamenti dei dosaggi [AIII]. *Si consiglia*, laddove l'interazione sia imprevedibile come entità, ovvero laddove le interazioni siano ipotizzate, ma non completamente note, ovvero nei casi in cui la possibilità di una interazione sia non nota ma comunque sospettata in base alla presenza di eventi clinici inattesi, *la misurazione delle concentrazioni plasmatiche (TDM), sia dei farmaci ARV che dei farmaci ad uso psichiatrico e neurologico ed un eventuale aggiustamento dei dosaggi* [CIII]. In proposito, si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

TUMORI

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

I tumori, sia diagnostici sia non diagnostici di AIDS, rappresentano oggi una delle principali cause di morte per il soggetto con infezione da HIV [1-5]. L'aumento della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, il loro progressivo invecchiamento, il frequente abuso di noti carcinogeni ambientali (fumo di tabacco e/o abuso di alcol) e l'elevata associazione di HIV con altri virus oncogeni hanno ampliato lo spettro dei tumori dell'era HAART [6-10]. Numerosi studi confermano l'eccesso di rischio per tumori non diagnostici di AIDS (NADCs) anche in Italia, quali il *linfoma di Hodgkin* (HD), il carcinoma anale associato ad HPV, il cancro del polmone, l'epatocarcinoma e i carcinomi cutanei non-melanoma [7, 8, 10]. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori [6], compresi i NADCs [3, 4, 11], con un aumento della loro aggressività biologica e della mortalità che correla con l'entità del deficit immunitario stesso. La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale e necessaria la sua associazione con la terapia antitumorale, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine [12-18].

Prevenzione e diagnosi precoce

I pazienti HIV-positivi devono essere regolarmente sottoposti ai programmi di screening per le neoplasie solide, in particolare per il carcinoma mammario, le neoplasie del colon-retto ed il carcinoma della prostata, la cui costo-efficacia è stata ampiamente documentata nella popolazione generale [AI] [19, 20] (Tab. 1).

Lo screening del cancro alla cervice è fortemente raccomandato in tutte le donne con infezione da HIV (Tab. 2) [AII]. Lo screening per il carcinoma anale, non ancora validato, è attualmente consigliato ai soggetti con infezione da HIV [AIII] (Tab. 2) [21]. In considerazione del ruolo del fumo e dell'assunzione di alcolici, per l'accelerazione della patologia cardiovascolare e della malattia epatica nei pazienti coinfecti, l'interruzione del fumo e l'astinenza da alcolici rappresentano importanti strumenti di prevenzione sanitaria [AII].

Principi generali di gestione della HAART nei pazienti con patologia tumorale

L'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato in tutti i pazienti con tumori AIDS-definienti [AI] e non AIDS-definienti [AII]. In merito al timing di inizio della HAART nei pazienti con neoplasie, vale il principio generale che la associazione della terapia antiretrovirale nella fase di induzione del trattamento anti-tumorale è stata dimostrata fattibile, efficace sulla risposta al tumore e associata ad una migliore tollerabilità dei chemioterapici [13-16]. Per questi motivi, *l'inizio della HAART è in generale raccomandato in concomitanza con il trattamento anti-tumorale [AII], con la possibile eccezione di pazienti con neoplasie non-AIDS definienti, livelli elevati di CD4+, e potenziali interazioni con tossicità attesa di grado elevato [BIII]*. La HAART è comunque consigliata anche in questi soggetti in presenza di terapie altamente immunosoppressive. In considerazione della possibilità di interazioni farmacocinetiche tra antiretrovirali e chemioterapici [22] e visti gli specifici profili di tossicità dei principali chemioterapici utilizzati (Tab. 3), va

comunque instaurato in tutti i casi un monitoraggio dei possibili effetti tossici, con criteri più intensivi rispetto a quanto previsto nella gestione della HAART nel paziente non oncologico [AIII].

Nei pazienti candidati alla combinazione di HAART e chemioterapia (CT), le considerazioni in merito alle possibili interazioni e tossicità di somministrazione devono guidare e orientare i criteri di scelta degli antiretrovirali [6, 23]. La zidovudina andrebbe esclusa dagli schemi, anche in considerazione dell'elevato potenziale mielotossico dei principali regimi di CT in uso [AII]. Andrebbe inoltre limitato o escluso l'impiego di farmaci a marcata neurotossicità periferica (ddI, d4T), specie quando sia necessario l'utilizzo di CT potenzialmente neurotossica, comprendente alcaloidi della vinca, alchilanti, antimetaboliti o derivati del platino [AII]. Per quanto attiene l'impiego di tenofovir, i dati attualmente disponibili sul rischio e le caratteristiche della nefrotossicità indotta dal farmaco ne suggeriscono la sicurezza. Tuttavia, l'eventuale presenza di CT potenzialmente nefrotossica (in particolare derivati del platino e Metotrexate), consiglia un monitoraggio frequente della funzione renale nei pazienti in trattamento [BII]. Per quanto attiene agli inibitori delle proteasi, è stato documentato un potenziamento della mielotossicità di alcuni chemioterapici quali ciclofosfamide, doxorubicina, etoposide, probabilmente causato dalla interazione farmacocinetica all'interno della via metabolica del sistema p450 [24]. Le interazioni potenziali tra antiretrovirali e chemioterapici vanno considerate prima della scelta dei regimi di terapia [AIII], in riferimento ai dati più aggiornati di letteratura (vedi <http://www.hiv-druginteractions.org>). L'uso del *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) degli antiretrovirali è consigliato al fine del controllo delle interazioni e delle potenziali tossicità cumulate [CIII].

Sarcoma di Kaposi (SK)

La scelta del trattamento del SK richiede un'attenta valutazione dell'estensione della neoplasia, della sua rapidità di progressione, delle condizioni generali dell'ospite e della comorbidità da HIV [AII]. La terapia antiretrovirale è indicata in tutti i casi di SK, indipendentemente dal livello di CD4+ [AI], e deve essere iniziata immediatamente [AII]. L'HAART è un presidio terapeutico essenziale per tutti gli stadi del SK, e deve essere ottimizzata per giungere alla soppressione massima della replicazione di HIV e per indurre il migliore recupero immunologico [AII] [6, 11, 23, 25-26]. L'HAART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0) e/o in presenza di neoplasia lento-proliferante [AII] [6, 25-34]. Nei pazienti con malattia in stadio T1 e/o neoplasia rapido-proliferante, refrattarietà all'attività anti-SK dell'HAART ed in assenza di severe infezioni opportunistiche, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale, seguita da HAART di mantenimento, sia nella terapia di prima linea che nella terapia di salvataggio [AII] [6, 23, 35-41]. In merito alla scelta del regime HAART ottimale nei pazienti con SK, alcuni autori suggeriscono l'impiego preferenziale di regimi basati su IP, in base ai dati sull'attività anti-tumorale diretta in modelli sperimentati in vitro e in vivo sull'animale [32-33], e basandosi sulla ampia esperienza clinica di impiego degli IP in questi casi e il superiore recupero immunologico di terapie comprendenti IP nella popolazione generale HIV documentato in studi randomizzati [42]. Tuttavia, mancano al momento studi clinici controllati che documentino una superiorità di terapie comprendenti IP sulla risposta anti-tumorale e studi non controllati documentano una comparabilità di risposta tra regimi contenenti IP e regimi contenenti NNRTI [43]. Nei pazienti con SK associato ad IRIS [44, 45] deve essere potenziato il monitoraggio clinico e deve essere evitato l'uso del cortisone. Se la progressione della neoplasia è molto rapida e/o vi è esteso interessamento viscerale o polmone, deve essere considerata anche la precoce associazione con la CT [AII].

Linfomi NON HODGKIN

La HAART è terapia fondamentale per la prognosi dei pazienti con NHL-HIV, perché il recupero immunologico assicura un beneficio sulla risposta anti-tumorale, sulla sopravvivenza libera da

recidiva e da progressione e sulla sopravvivenza globale. L'inizio della terapia antiretrovirale è quindi fortemente raccomandato in tutti i casi di NHL-HIV [AI] [6, 46-56]. In epoca HAART, le principali raccomandazioni sono l'impiego di polichemioterapia a base di antracicline, l'uso di dosi convenzionali di antitumorali, l'uso dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab concomitante alla chemioterapia di prima linea nei NHL CD20-positivi, l'associazione con la HAART e la profilassi delle infezioni opportunistiche [AII] [46-48, 56-61]. Rimane aperto il dibattito, negli NHL sul confronto fra regimi ad infusione continua e CT endovena in bolo (CDE o EPOCH) [62], come pure quello dell'impiego di regimi di CT diversificati nel *linfoma di Burkitt* associato ad HIV, anche se studi recenti hanno documentato alte percentuali di risposta ed un elevato recupero immunologico impiegando una CT intensiva (CODOX-M/IVAC) in associazione con la HAART [63]. In tutti gli NHL-HIV è stato comunque suggerito l'impiego di fattori di crescita midollari (G-CSF). Pazienti con NHL-HIV in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di CT e con fattibilità di una HAART efficace devono essere trattati con una CT di salvataggio seguita da alte dosi di CT ed autotrapianto di cellule staminali periferiche [AII] [49, 64-66]. Nei pazienti pre-trattati non eleggibili per l'autotrapianto ed in scadute condizioni generali, la prosecuzione della CT di salvataggio deve essere considerata solo per i pazienti con adeguata aspettanza di vita e/o nei casi in cui esista una richiesta da parte del paziente [CIII]. A causa delle possibili interazioni farmacologiche [22, 67-70], è necessario uno stretto monitoraggio ematologico e clinico per potenziale aumento della mielotossicità di tutti i regimi di CT attualmente in uso, specie se associati al Rituximab, della tossicità neurologica periferica e del parasimpatico da alcaloidi della Vinca e della mucosite [AII] [24, 70-71]. Nella fase post-terapia, tutti i pazienti trattati con antracicline e HAART devono essere sottoposti a periodica valutazione cardiologica (visita, ECG, Ecocardiogramma) per il monitoraggio della cardiotossicità tardiva da antracicline [AIII] [72].

Neoplasie della CERVICE UTERINA

Le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) si manifestano con maggiore frequenza e severità nelle donne infettate da HIV rispetto alle donne sieronegative e sono caratterizzate da un'elevata frequenza di lesioni estese, dalla multifocalità nell'ambito del basso tratto genitale e da un'elevata percentuale di recidive, il cui rischio correla inversamente con la conta dei CD4+. La terapia adiuvante con 5-fluorouracile per uso topico riduce il tasso di recidive ed allunga l'intervallo libero da malattia rispetto alla sola terapia ablativa o escissionale [6]. L'HAART non influenza il tasso di persistenza di HPV, ma è in grado di ridurre l'incidenza dell'infezione e la persistenza delle CIN [73]. Essa è consigliata dopo le terapie escissionali ed ablative standard [BII]. L'esiguità dei dati sul carcinoma invasivo della cervice non permette di formulare linee di terapia adattate all'HIV, la strategia terapeutica deve pertanto essere simile a quella della popolazione generale e deve prevedere l'associazione con l'HAART negli stadi in cui la terapia abbia finalità di radicalità o sia in grado di migliorare il tempo di progressione della neoplasia [AII].

Linfoma di HODGKIN (HD)

L'associazione dell'HAART con la polichemioterapia convenzionale di prima linea (regimi ABVD, MOPP, Stanford V) si associa ad un miglioramento della risposta ai chemioterapici e ad un prolungamento della sopravvivenza globale e libera da malattia [18, 74-75]. L'inizio della terapia antiretrovirale è pertanto fortemente raccomandato in tutti i pazienti con linfoma di Hodgkin, indipendentemente dal livello di CD4+ [AII]. In considerazione del dimostrato ruolo della HAART come predittore di aumentata risposta del tumore la terapia antiretrovirale deve essere iniziata concomitante alla CT [AII]. Valgono per l'HD le stesse raccomandazioni fornite per i NHL-HIV, con particolare attenzione alla neurotossicità (periferica e parasimpatica) da alcaloidi della vinca in associazione a regimi HAART comprendenti d4T e ddI e mielotossicità con regimi HAART

comprendenti IP [AII] [75]. Pazienti con HD-HIV in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di CT e con fattibilità di una HAART efficace devono essere trattati con una CT di salvataggio seguita da alte dosi di CT ed autotrapianto di cellule staminali periferiche [AII] [64, 65].

Tumori solidi

La severità dell'immunodepressione rappresenta il principale fattore di rischio per la morbilità e la mortalità dei pazienti con tumori solidi associati ad HIV, pertanto tutti i pazienti, indipendentemente dal valore dei CD4+, devono essere trattati con HAART in associazione alla terapia oncologica convenzionale [AII] [3-5]. Vista l'assenza di dati significativi sulla fattibilità della somministrazione concomitante dell'HAART con la CT usata in questi tipi di neoplasia, in presenza di elevati CD4+ e di rischio di interazioni farmacologiche e/o di tossicità crociate, la HAART può essere differita al termine dei cicli di terapia antitumorale, con un monitoraggio ravvicinato della conta dei CD4+ [BIII]. In alternativa, il paziente deve essere sottoposto a vigile sorveglianza ematologica e clinica [AIII]. Nei pazienti candidati alla nuova terapia a bersaglio molecolare con inibitori della Tirosin Kinasi *multitargeted* come Sorafinib nell'HCC ed Erlotinib nel cancro del polmone, la scelta del regime di terapia antiretrovirale deve tener conto delle interazioni documentate a livello dell'isoenzima CYP3A4 del P-450 [AIII] e la HAART deve essere somministrata con cautela a causa del rischio potenziale di aumento di tossicità [76-77]. Non esistono invece controindicazioni all'uso contemporaneo di anticorpi monoclonali diretti contro l'EGFR (Cetuximab, Panitumab, Transtuzumab) o il VEGF (Bevacizumab) e l'HAART [AIII]. La scelta dei regimi di HAART non differisce da quanto raccomandato nella popolazione generale, considerando, nei casi in cui sia indicata la combinazione HAART e CT, come prioritarie le scelte riferite alla tollerabilità e al rischio di potenziali interazioni con i chemioterapici [AII].

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

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE DI SCREENING	TEMPISTICHE DELLO SCREENING	COMMENTI
Mammella	Donne 50-70 aa (E) Donne > 40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	- Autopalpazione dopo i 20 aa - Esame clinico fra 20-30 aa, minimo ogni 3 aa
Cervice uterina	Donne sessualmente attive ≥20 aa (E) ≥ 18 aa (A)	*PAP test convenzionale ** PAP test su base liquida	*Annuale fra 20 - 30aa *Ogni 2-3 aa > 30 aa se 3 esami consecutivi neg ** ogni 2 aa fra 20-30 ** ogni 3 aa > 30 aa	- Se PAP test e HPV-DNA neg: ogni 3 aa - Se > 70 aa e 3 tests consecutivi neg e nessuna displasia negli ultimi 10 aa: stop -Se isterectomia: stop screening
Prostata	Uomini > 50 aa	Esame rettale + PSA test	annuale	- Beneficio ancora controverso - Candidati se speranza di vita > 10 aa
Colon-retto	Tutti tra 50-75 aa (E) > 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	Particolare attenzione nel monitoraggio dei pazienti a rischio (Familiarità per colon-retto, poliposi intestinale e malattie infiammatorie del grosso intestino).

E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane [19, 20]

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

VISITA GINECOLOGICA			
+ PAP TEST			
NORMALE	ASCUS	LSIL	HSIL
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Esame annuale se 2 PAP-Test semestrali sono risultati negativi . ➤ *Se $CD4 \geq 500/\mu L$ ed HPV-DNA test neg: screening come per le donne HIV-negative 		↓	
		COLPOSCOPIA CON BIOPSIA	
		↓	
		Follow up (PAP test + colposcopia) ogni 3-6 mesi dopo la terapia per 2 anni, poi ogni 6 mesi.	
* Norme non CDC;ASCUS: Cellule atipiche di incerto significato;LSIL: Lesione Intraepiteliale a Basso Grado;HSIL: Lesione Intraepiteliale ad Alto Grado.			

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

Tabella 3 – Principali tossicità degli antitumorali

	Tossicità ematologica	Tossicità neurologica	Tossicità cardiologica	Tossicità renale	Tossicità epatica
Alcaloidi della vinca					
▪ Vinblastina	X	X			
▪ Vincristina	X	X			
▪ Vinorelbina	X	X			
Alchilanti					
▪ Ciclofosfamide	X				X
▪ Ifosfosfamide	X	X		X	
▪ Busulfan	X				X
Antibiotici antitumorali					
▪ Actinomicina D	X				X
▪ Antracicline	X		X		
▪ Bleomicina			X		
▪ Mitomicina C	X		X	X	
Anticorpi monoclonali					
▪ Trastuzumab			X		
▪ Rituximab			X		
▪ Bevacizumab			X		
▪ Cetuximab					
Antimetaboliti					
▪ Metotrexate alte dosi	X	X		X	X
▪ Gemcitabina	X				X
• 6-mercaptopurina	X				X
▪ Ara-C	X	X			X
▪ 5-Fluorouracile	X	X	X		
▪ Capecitabina	X		X		
▪ Fludarabina	X	X	X		
Derivati del platino					
▪ Cisplatino		X		X	
▪ Carboplatino	X	X		X	
▪ Oxaliplatino		X			
Epidodofilotossine					
• Etoposide	X				X
▪ Teniposide	X				X
Mitoxantrone	X		X		
Modificatori della risposta biologica					
▪ Interferone-alfa	X	X			
▪ Interleuchina-2		X			
Nitrosouree					
▪ Streptozotocina	X			X	X
▪ Carmustina	X			X	X
▪ Lomustina	X			X	X
Taxani					
▪ Taxolo	X	X	X		
▪ Taxotere	X	X	X		

SEZIONE 2b

Comorbidità infettive HIV associate

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

Terapia antiretrovirale nei soggetti con coinfezione da virus epatite

Monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche di farmaci (TDM) - Diversi studi osservazionali prospettici e retrospettivi condotti in pazienti con cirrosi compensata e scompensata hanno dimostrato un incremento della sopravvivenza nei soggetti in terapia antiretrovirale [1-4] [BII]. La farmacocinetica degli antiretrovirali in pazienti con insufficienza epatica può variare notevolmente in ragione dei livelli di albumina, della variazione non solo del metabolismo epatico dei farmaci ma anche dell'interferenza del ritonavir con il loro metabolismo, della presenza e del flusso negli *shunts* portosistemici [5] [CIII]. Pertanto in questi pazienti è auspicabile un monitoraggio della posologia della terapia antiretrovirale basato sul TDM [5] [CIII]. In assenza di questa possibilità, occorre far riferimento per i dosaggi al sommario delle caratteristiche del prodotto [5] [CIII].

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Pazienti con coinfezione da virus epatite - Vi sono diverse evidenze da studi caso controllo e di coorte che l'esposizione prolungata ad una situazione di immunodepressione con CD4+ inferiori a 500 cellule/ μ L e a elevati livelli di viremia possa accelerare la progressione sia dell'epatite cronica da HCV che dell'epatite cronica da HBV. Per questo motivo, in presenza di una concomitante coinfezione da HCV ed HBV, si raccomanda di mantenere il numero dei CD4+ superiore a 500 cellule/ μ L e soppressa la viremia HIV [BII]. La presenza di una coinfezione da HBV ed HCV può quindi rappresentare un elemento a favore di un inizio più precoce della terapia antiretrovirale, anche se l'impatto di un'esposizione molto prolungata (superiore a 5-7 anni) ai farmaci antiretrovirali su la sottostante malattia epatica non è ancora chiarito [5-11] [AII].

Paziente con coinfezione da HCV. Nel paziente con coinfezione da HCV e conta di CD4+ <500 cellule/ μ L l'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato [AII]. Nei pazienti con indicazione a terapia anti-HCV con interferone e ribavirina e con CD4+ < 500 cellule/ μ L o con malattia da HIV instabile (indicativamente HIV-RNA > 100.000 copie/mL e/o decadimento dei CD4+ > 100 cellule/ μ L nell'ultimo anno) è comunque indicato far precedere la terapia anti-HCV dall'inizio di una terapia antiretrovirale [5-11] [AIII].

Pazienti con indicazione a terapia anti-HBV - Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, è consigliabile iniziare una terapia antiretrovirale indipendentemente dal numero dei CD4+ e dagli altri parametri somministrando tenofovir in combinazione con lamivudina o emtricitabina e un terzo farmaco o, in alternativa, tenofovir con un altro nucleosidico attivo su HBV (telbivudina o entecavir) in aggiunta ad altri due antiretrovirali [5-11] [AII].

Come iniziare la terapia antiretrovirale

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

Pazienti con coinfezione da virus epatite [6] - Una compromissione epatica è stata osservata in corso di reazione di ipersensibilità indotta da abacavir. È noto che la presenza di HLA-B*5701 è associata ad un incremento significativo del rischio di ipersensibilità nella popolazione caucasica. È opportuno pertanto escludere la presenza dell'allele HLA-B*5701 prima di iniziare la somministrazione di questo farmaco nei soggetti con epatopatia cronica specie se avanzata. L'impiego di didanosina e stavudina è stato associato a steatosi epatica e a più rapida evoluzione dell'epatopatia nei soggetti con epatopatia cronica C; pertanto didanosina e stavudina in questi

soggetti sono di seconda scelta e devono trovare spazio nel *backbone* nucleosidi(tico) solo quando i benefici superino i rischi [CII].

Pazienti con indicazione a terapia anti-HCV [5-7; 9,11] - Didanosina e stavudina sono stati associati ad acidosi lattica nei soggetti che assumono contemporaneamente ribavirina e vanno quindi evitati nei soggetti candidati a terapia anti-HCV [BI]. L'impiego di zidovudina è stato associato ad un incremento dell'anemizzazione e della neutropenia indotte dalla terapia anti-HCV [BI]. Pertanto tale farmaco va impiegato solo in assenza di alternative in soggetti candidati a terapia anti-HCV [BII].

Sulla base analisi retrospettive di *studi* controllati e di studi osservazionali mirati a valutare efficacia e tollerabilità della terapia anti-HCV in soggetti con infezione da HIV è stata segnalata una riduzione della risposta alla terapia anti-HCV nei soggetti che assumevano abacavir [BIII]. Il dato sarebbe giustificato da una potenziale interferenza di questo farmaco con la fosforilazione intracellulare della ribavirina. Tuttavia, l'effetto negativo di abacavir sarebbe limitato ai soggetti che assumono basse dosi di ribavirina per scelta terapeutica o per riduzione del dosaggio dettata da fenomeni di tossicità [12-15] [CIII]. In attesa di studi prospettici o di biologia cellulare che verifichino o smentiscano questa ipotesi, l'abacavir è da considerarsi di seconda scelta nel *backbone* NRTI in soggetti candidati a terapia anti-HCV con basse dosi di ribavirina o che devono ridurre il dosaggio della ribavirina per anemizzazione [CIII].

Pazienti con coinfezione da HBV [5-6; 8-10] - In questi soggetti occorre evitare che l'unico farmaco attivo su HBV sia la lamivudina o l'emtricitabina per l'elevato rischio di comparsa di resistenza [BI]. Tali farmaci vanno impiegati possibilmente in associazione con tenofovir o con adefovir quando il tenofovir sia controindicato [CI].

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV [5-6; 8-10] - In questi soggetti la prima scelta del *backbone* NRTI è data dall'associazione di tenofovir e lamivudina od emtricitabina, in quanto consente il trattamento sia dell'infezione da HIV che di quella da HBV [BI].

Pazienti con cirrosi [5-11] - Non vi sono raccomandazioni specifiche sui dosaggi degli NRTI nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica [BI]. Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (*Child-Pugh* classe C con score > 9). La classificazione dell'insufficienza epatica secondo *Child-Pugh* è riportata in Tabella 1.

Terzo farmaco (“*anchor*”)

Pazienti con coinfezione da virus epatitici [5-11] - La nevirapina, il tipranavir ed il ritonavir a dose piena sono stati associati ad incremento del rischio di “*flares*” di epatite in soggetti con epatite cronica. Pertanto tali farmaci vanno considerati solo in seconda linea nel trattamento di pazienti con coinfezione da virus epatite e vanno usati solo in assenza di alternative nei soggetti con malattia epatica avanzata [CI]. In particolare la nevirapina è da evitare i soggetti di genere femminile con CD4+ > 250 cellule/ μ L, di genere maschile con CD4+ > 400 cellule/ μ L che hanno un rischio più elevato di *flares* di epatite [BII].

Pazienti con coinfezione da HCV [5-7; 9,11] - Alcuni inibitori della proteasi (IP) sono stati correlati ad un incremento dell'insulino-resistenza che, nei soggetti con epatite cronica C, è stata associata in alcuni studi, anche se non in maniera univoca, a maggiore rischio di steatosi epatica, a più rapida progressione della fibrosi e ad una ridotta risposta alla terapia anti-HCV [16-21] [BII]. In soggetti con epatite da HCV vanno preferenzialmente impiegati IP a basso impatto sulla sensibilità all'insulina [CIII] o farmaci alternativi agli IP (NNRTI o inibitori dell'integrasi).

Pazienti con cirrosi [5-11] - La nevirapina ed il tipranavir vanno evitati in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (*Child-Pugh* B o C) [BI]. Non esistono controindicazioni all'uso di enfuvirtide né indicazione a correzioni di dosaggio nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica [BI]. Nei pazienti con cirrosi epatica non esistono raccomandazioni sul dosaggio dei seguenti farmaci che vanno comunque impiegati con cautela e con attento monitoraggio degli effetti collaterali quando sia presente insufficienza epatica (*Child-Pugh* ≥ 7): efavirenz, lopinavir/r, raltegravir, maraviroc. Nei soggetti con epatopatia avanzata è stato descritto un incremento dei livelli sia di efavirenz sia di maraviroc [BIII]. L'atazanavir va impiegato alla dose di 300 mg (senza ritonavir) al giorno in soggetti con cirrosi con score di *Child-Pugh* da 7 a 9 [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica lieve (*Child-Pugh* score: 5-6) la dose raccomandata di fosamprenavir è 700 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno [BII]. Negli adulti con insufficienza epatica moderata (*Child-Pugh* score: 7-9) la dose raccomandata di fosamprenavir è di 450 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno [BII]. Il saquinavir è controindicato nei pazienti con malattia epatica scompensata [BII].

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

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

Pazienti con coinfezione da HBV [5-6; 8-10] - L'interruzione della somministrazione farmaci antiretrovirali con attività su HBV deve essere attuata solo quando strettamente necessaria e deve essere seguita da un attento *follow up* in tutti i pazienti portatori di HBsAg o di anticorpi anti-HBc per il rischio di riattivazioni anche fatali, specie quando il paziente presenti una malattia epatica avanzata [22] [AII].

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV [5-6; 8-10] - Nei pazienti con indicazione alla terapia dell'epatite cronica B, qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile, occorre somministrare adefovir ai dosaggi efficaci per controllare HBV e qualora si debbano interrompere lamivudina o emtricitabina occorre somministrare telbivudina o entecavir in maniera tale da mantenere sempre una terapia di combinazione che comprenda un analogo nucleotidico e un analogo nucleosidico attivo sull'HBV [AII]. Va evitato l'impiego di telbivudina o entecavir come unico farmaco anti-HBV specie in soggetti già esposti a lamivudina o emtricitabina per l'elevato rischio di resistenza [CI]. D'altra parte entecavir, in ragione della sua pressione di selezione su HIV, può essere impiegato solo se sia in corso un regime ART a tre farmaci [BI]. Di recente è stata segnalata una inattesa riduzione della carica virale di HIV in un paziente con coinfezione HIV/HBV che assumeva adefovir e telbivudina in combinazione [23].

Tossicità dei farmaci antiretrovirali

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

Nei soggetti con coinfezione da virus epatitici è più frequente l'osservazione di *flares* di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale [AI]. In questi soggetti il monitoraggio dei parametri epatici dovrebbe essere eseguito dopo l'inizio di una nuova terapia ed almeno dopo 1

mese, 3 mesi e 6 mesi [CI]. Tuttavia incrementi degli enzimi epatici in corso di terapia antiretrovirale possono essere in relazione con l'andamento della malattia epatica sottostante piuttosto che con un'epatotossicità delle terapie [CII]. Pertanto, in presenza di incremento dei valori di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale occorre:

- Escludere un'epatite acuta virale o da farmaci;
- Determinare il sierostato per HBsAg e l'HBVDNA: in presenza di HBVDNA positivo occorre considerare nella diagnosi differenziale una riattivazione di epatite B e comunque proseguire una terapia anti-HBV anche se è necessario sospendere gli antiretrovirali [CIII];
- Sospendere il trattamento [CI] in presenza di: 1) acidosi lattica, 2) reazione di ipersensibilità, 3) elevazione degli enzimi epatici > 10 volte il limite di normalità e almeno 5 volte il valore osservato prima dell'inizio della terapia, 4) ittero o segni di scompenso epatico.

In tutti gli altri casi è consigliabile proseguire la terapia antiretrovirale con un intenso *follow up* per la determinazione almeno mensile dei parametri di funzione epatica ed una ricerca volta ad identificare le cause dell'ipertransaminasemia che eventualmente comprenda anche la biopsia epatica [CII].

Complicanze renali

Nei pazienti con coinfezione da HBV e/o HCV possono essere presenti patologie renali correlate (nefropatia da IgA, nefropatie secondarie a crioglobulinemia) che vanno ricercate e poste in diagnosi differenziale con nefropatie di altra origine o secondarie all'impiego di farmaci antiretrovirali [24] [AI]. Nei pazienti con cirrosi ed ascite nella diagnostica differenziale dell'insufficienza renale occorre considerare la sindrome epato-renale [25] [AI].

Alterazioni del tessuto osseo

Nei pazienti con epatopatia, soprattutto se avanzata vi è un disturbo del metabolismo dell'osso che va tenuto presente per valutare indicazioni ed effetti collaterali della terapia anti-HIV [26] [CIII].

Tabella 1 - Classificazione della funzione epatica secondo CHILD-PUGH

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

Tabella 2 – Gradi dell'encefalopatia

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

Addendum: in tutti i pazienti con infezione cronica da virus epatitici deve essere valutata l'opportunità di un trattamento basato su alfa-interferon, secondo quanto indicato dalle vigenti Linee Guida specifiche [9, 11].

MALATTIA TUBERCOLARE

In Italia, così come in altri paesi industrializzati, la frequenza di tubercolosi associata ad HIV è cresciuta negli anni ottanta fino alla metà degli anni novanta, per poi, in relazione al vasto impiego della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), stabilizzarsi e decrescere. Nonostante questo trend, la tubercolosi rappresenta ancora oggi per diffusione una delle principali patologie opportunistiche “maggiori” associate ad HIV che pone importanti problematiche sia di tipo gestionale che in termini di ricaduta per la Sanità Pubblica. Vi è ormai evidenza consolidata che la terapia antiretrovirale di combinazione riduca significativamente la mortalità nei pazienti con tubercolosi attiva anche in pazienti con CD4+ elevati [1]. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare non è priva di difficoltà gestionali. La complessità del trattamento antitubercolare nelle persone con infezione da HIV che necessitano di terapia antiretrovirale rappresenta un problema di sanità pubblica assai rilevante, i cui effetti possono concorrere allo sviluppo di ceppi di *M. tuberculosis* farmaco-resistenti, e favorire la trasmissione interindividuale con notevole incremento di morbilità e mortalità correlate alla malattia tubercolare [2, 3].

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

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

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

Timing della terapia antiretrovirale in pazienti con tubercolosi

L'inizio precoce della cART è stato dimostrato ridurre il rischio di progressione di malattia e di morte nei pazienti con infezioni opportunistiche in atto (si veda sezione specifica) [4]. Tuttavia, per quanto riguarda specificamente la tubercolosi, mentre altri studi randomizzati sono tuttora in corso (CAMELIA Study, NCT00078247, ACTG 5221, THIRST, TB-HAART TDR/WHO), dati provenienti dallo studio SAPIT hanno documentato una riduzione significativa del rischio di morte in pazienti che iniziavano cART durante la terapia antitubercolare rispetto a pazienti che iniziavano la stessa dopo il completamento della TAT (HR 0.44 [0.25-0.79]). Inoltre, una riduzione significativa del rischio di morte in caso di inizio della cART anticipato si osservava non solo per i pazienti che sviluppavano tubercolosi con CD4+ estremamente ridotti (50 cellule/ μ L), ma anche in pazienti con CD4+ tra 200 e 500 cellule/ μ L [5].

In accordo con quanto affermato nel capitolo “Quando iniziare” (vedi sezione specifica), in pazienti con tubercolosi attiva di HIV è fortemente raccomandato un inizio del trattamento antiretrovirale entro i primi 3 mesi di terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei CD4+ e della viremia [AI].

Benché non vi siano evidenze relative al timing più opportuno di inizio della TARV durante la terapia antitubercolare, le seguenti raccomandazioni sono basate sull'opinione di esperti:

- in pazienti con linfociti CD4+ < 350 cellule/μL è consigliabile iniziare la cART appena possibile, attendendo tuttavia almeno due settimane dopo l'inizio della TAT per una valutazione precoce di segni e sintomi legati a possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari [BIII];
- in pazienti con linfociti CD4+ compresi tra 350 e 500 cellule/μL si consiglia comunque un inizio precoce della terapia antiretrovirale (tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della TAT) [BIII];
- in pazienti con linfociti CD4+ > 500 cellule/μL, dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in presenza di una tubercolosi attiva anche ad elevati livelli di linfociti CD4+, il timing della cART andrà stabilito nei singoli casi sulla base di valutazioni costo-beneficio [CIII].

Scelta del regime antiretrovirale nel paziente con tubercolosi attiva

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

Le rifamicine non hanno interazioni farmacologiche clinicamente significative con farmaci antiretrovirali della classe NRTI. Si sconsiglia tuttavia l'uso di d4T, ddI e ddC nei soggetti che assumono isoniazide per il rischio additivo di neuropatia periferica [6] [BIII]. Le rifamicine, in particolare la rifampicina, presentano significative interazioni farmacologiche con farmaci antiretrovirali della classe IP e, in misura minore, NNRTI. Tuttavia, è comunque raccomandato che il regime di TAT includa un farmaco rifamicinico per salvaguardare l'efficacia del trattamento [AI]. In modo analogo, il ricorso a regimi cART privi sia di IP che di NNRTI, come quelli con triplo NRTI, in associazione ad una terapia anti tubercolare, è scoraggiato [AIII] per la ridotta efficacia antiretrovirale [7] e la mancanza di dati di confronto di questi trattamenti rispetto a un regime cART standard, nonché per la carenza di studi clinici su tali combinazioni. Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che includa rifampicina è rappresentato da un *backbone* nucleosidico più efavirenz (EFV) [BI] [8-12]. Inoltre, la stessa associazione comporta un "pill load" minimo, grazie anche alla disponibilità delle coformulazioni di EFV con tenofovir ed emtricitabina, e di rifampicina con altri antitubercolari di prima linea. Una limitazione maggiore di EFV è rappresentata dall'alto rischio di tossicità fetale (categoria FDA "D") [13], per cui è controindicato in gravidanza. La posologia raccomandata di EFV in combinazione con rifampicina è di 600 mg al dì salvo nei soggetti di peso > 80 Kg dove è 800 mg [14-19] [BI]. L'uso di nevirapina in associazione a rifampicina è scoraggiato a causa dell'importante riduzione delle concentrazioni plasmatiche della prima da parte della seconda, della bassa barriera genetica di NVP e del maggior rischio di epatotossicità conseguente ad un suo aumento posologico [CIII]. L'impiego di nevirapina è possibile in associazione a rifabutina, ma questa combinazione non presenta vantaggi e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica rispetto ad altre opzioni terapeutiche. L'impiego di IP, potenziati con ritonavir e non, in associazione a rifampicina è controindicato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP. L'utilizzo di IP, potenziati con ritonavir e non (ad esclusione del saquinavir non potenziato), è possibile se associato a rifabutina, un induttore meno potente dell'isoenzima CYP3A4 rispetto alla rifampicina [BI]. Queste combinazioni trovano indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI.

L'efficacia di rifabutina in regimi standard di trattamento antitubercolare è considerata sostanzialmente equivalente a quella di rifampicina, sebbene vi siano minori evidenze da studi clinici. La rifabutina è a sua volta un substrato dell'isoenzima CYP3A4: gli IP, che dell'isoenzima sono inibitori, determinano quindi l'accumulo di rifabutina e la dose di questo farmaco deve essere ridotta a 150 mg a giorni alterni oppure tre volte la settimana se in associazione a un inibitore delle proteasi [20]. Tuttavia, studi recenti di farmacocinetica di rifabutina somministrata in associazione con lopinavir/ritonavir dimostrano che in una quota rilevante di soggetti le concentrazioni sieriche di farmaco sono al di sotto del *range* terapeutico [21-22]. Poiché basse concentrazioni di rifabutina sono state correlate ad un *outcome* sfavorevole della terapia [20], è raccomandata l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con ritonavir/lopinavir [BI].

Regimi cART più complessi (es. associazioni di due IP più ritonavir ovvero di IP e NNRTI) comportano problematiche PK e cliniche difficilmente prevedibili, anche per l'assenza di adeguati studi. Pertanto il loro utilizzo è da riservare a casi in cui esso sia strettamente indispensabile [CIII] e sotto attento monitoraggio clinico e di TDM [CI]. In presenza di una TAT, l'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche [CI]. Riguardo all'utilizzo combinato dei farmaci antitubercolari in associazione alle nuove classi di farmaci antiretrovirali la letteratura non è ancora in grado di fornire al momento dati conclusivi e indicazioni precise. Riguardo all'utilizzo degli inibitori dell'integrasi, è stato segnalato come la rifampicina sia in grado di diminuire di circa il 40-60% le concentrazioni plasmatiche di raltegravir [23]. Rifampicina induce l'enzima UGT1A1 portando all'aumento della glucuronidazione e alla conseguente riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir [24]. Sulla base quindi di questi dati la combinazione raltegravir e rifampicina è da considerarsi come sconsigliata. Al contrario, non sembrano esserci sostanziali controindicazioni all'utilizzo di raltegravir in associazione a rifabutina. In questo caso, infatti, non sono state segnalate significative interazioni farmacologiche nell'utilizzo concomitante dei due trattamenti [25]. Per quanto riguarda invece l'utilizzo degli inibitori del CCR5, è stato segnalato come la rifampicina possa diminuire di circa l'80% i livelli plasmatici di maraviroc. Nonostante il dosaggio di maraviroc possa essere aumentato a 600 mg BID, non ci sono però evidenze cliniche che supportino in maniera controllata l'efficacia farmacocinetica di questa combinazione. L'associazione pertanto di rifampicina a maraviroc non dovrebbe essere considerata. Al momento non ci sono invece dati in letteratura riguardo l'utilizzo combinato e l'interazione farmacologica tra maraviroc e rifabutina.

Al fine di migliorare l'aderenza, riducendo il carico farmacologico, sono preferibili, quando disponibili, molecole coformulate di antiretrovirali, somministrabili in unica dose giornaliera e senza vincoli a pasti o ad altri momenti della giornata [CI]. Ad oggi, tuttavia, sono disponibili pochi studi di aderenza condotti specificatamente su terapie combinate cART-terapia antitubercolare [26].

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

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

In seguito all'inizio della terapia antitubercolare, i pazienti in trattamento con cART possono presentare reazioni paradosse (linfadenopatia, febbre o aumento degli infiltrati polmonari) con una frequenza 5 volte maggiore rispetto ai pazienti cART *naive*. Una riattivazione acuta della risposta immunitaria Th1 contro gli antigeni micobatterici sembra essere la causa più probabile per spiegare la patogenesi dello sviluppo di queste manifestazioni nei pazienti HIV/TB coinfecti dopo l'inizio del trattamento antiretrovirale.

Tale reazione paradossa in corso di TB e HIV è definita sindrome da immunoricostruzione (IRIS). L'IRIS si osserva nel 8-43% dei pazienti con tubercolosi attiva [27-29]. I fattori predittivi di IRIS

sono rappresentati dal basso valore di linfociti CD4+ (< 50 cellule/ μ L) alla diagnosi di tubercolosi, dalla severità della malattia tubercolare, e dall'intervallo di tempo tra l'inizio della TaT e la cART (3,29). La maggior parte dei casi di IRIS si sviluppano nei primi tre mesi di dall'inizio della TaT e in una mediana di 11-22 giorni dall'inizio della cART [3, 9, 27]. Ritardare l'inizio della cART dopo il primo mese dall'inizio della TaT può ridurre l'incidenza e la severità di IRIS, anche se non è raccomandabile in pazienti con linfociti CD4+ < 350 cellule/ μ L dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in questo sottogruppo di pazienti [AI]. In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII]. Nei casi lievi-moderati la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei [AII]. Nei casi severi è indicato l'uso di farmaci steroidei ad alte dosi [BIII].

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

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

Screening e trattamento dell'infezione tubercolare latente

L'infezione da HIV incrementa significativamente il rischio di progressione da infezione tubercolare latente (ITL) a malattia tubercolare attiva dal 5-10% nel corso della vita al 10% all'anno [30]. Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a test per ITL al momento della prima diagnosi [AI]. Soggetti con test negativo per ITL, ma appartenenti a gruppi a rischio per esposizione a *M.tuberculosis*, dovrebbero essere sottoposti a test per ITL a cadenza annuale [AIII].

La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del test tubercolinico cutaneo (TST) (indurimento \geq 5 mm 72 ore dopo inoculazione intradermica di 5 UI di PPD) oppure di un test di produzione di interferone (test IGRA: Quanti-FERON-TB Gold In-Tube $\text{\textcircled{R}}$ oppure T-SPOT.TB TM). E' preferibile condurre lo screening per ITL con il TST e con un test IGRA simultaneamente [BIII]. Persone con infezione da HIV ed ITL che non abbiano precedentemente completato un ciclo di trattamento per tubercolosi o per ITL devono essere sottoposte a radiografia del torace ed esame clinico per escludere una malattia tubercolare attiva e, se esclusa malattia tubercolare attiva, iniziare un ciclo di trattamento per ITL con isoniazide 300 mg/die per 6 mesi [AI]. Il trattamento dovrebbe essere complementato dalla piridossina per ridurre il rischio di neuropatia periferica [BIII].

In persone in cui l'isoniazide non può essere somministrata o che siano intolleranti alla somministrazione di isoniazide, può essere impiegato il regime alternativo rifampicina 600 mg/die per 4 mesi oppure rifabutina 300 mg/die per 4 mesi [BIII].

Persone con infezione da HIV che siano state esposte a casi affetti da TB polmonare contagiosa dovrebbero iniziare un ciclo di trattamento per ITL indipendentemente dal risultato dei test diagnostici per ITL [AII].

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

In considerazione dell'incremento della prevalenza di infezione da HIV tra i soggetti con tubercolosi, il test per HIV dovrebbe essere offerto a tutti i soggetti al momento della diagnosi di tubercolosi [AI]. La sorveglianza dell'infezione da HIV in pazienti con TB rappresenta un indicatore essenziale per stimare la sovrapposizione delle due epidemie ed è incluso dall'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) tra gli indicatori necessari per monitorare il fenomeno in tutti i paesi membri. Questo indicatore risulta inoltre essenziale per la stima dei bisogni sanitari generati dalla coinfezione TB/HIV in termini di assistenza sanitaria. E' raccomandata l'istituzione, a livello nazionale, di un sistema di sorveglianza per la prevalenza dell'infezione da HIV in casi di TB al momento della diagnosi [AI]. Per la rilevazione del dato si raccomanda di predisporre la scheda di notifica di caso di tubercolosi in modo che consenta la registrazione dell'offerta del test HIV e dell'esito dell'esame [AI].

Tabella 1 - Gestione delle interazioni farmacologiche nel trattamento della coinfezione HIV/TB

TRATTAMENTO INFEZIONE HIV	TRATTAMENTO TB	INTERAZIONI	RACCOMANDAZIONI
IP ATV unboosted, IDV, NFV, SQV	Rifampicina	Rifampicina riduce Cmax e AUC; decremento delle concentrazioni plasmatiche > 80%	Non co-somministrare
IP ATV, IDV, NFV	Rifabutina	Incremento delle concentrazioni di rifabutina con effetto variabile a seconda della scelta degli IP somministrati	Rifabutina e IP unboosted possono essere co-somministrati. E' tuttavia preferibile un regime alterantivo causa dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza
IP LPV/r, FPV, ATV, IDV, DRV, TPV	Rifampicina	Rifampicina riduce Cmax e AUC in modo significativo; aumentando dose di IP aumenta la tossicità e non si ottiene una significativa correzione dell'interazione	Non utilizzare
	Rifabutina	Modesta riduzione delle concentrazioni degli IP; ritonavir aumenta le concentrazioni di rifabutina con conseguente potenziale aumento della tossicità	Necessario modificare la dose di rifabutina a 150 mg 3 volte la settimana o a giorni alterni *
NNRTI EFV	Rifampicina	Rifampicina riduce le concentrazioni plasmatiche di EFV del 20%	La posologia raccomandata di EFV è 600 mg al di salvo nei soggetti di peso > 80 Kg dove è 800 mg
	Rifabutina	EFV aumenta la clearance di rifabutina del 30-40%	Il dosaggio di rifabutina dovrebbe essere aumentato a 450-600 mg al giorno o 600 mg 3 volte alla settimana

NNRTI NVP	Rifampicina	Rifampicina riduce l'AUC di NVP del 37-58% e la Cmin del 37-68%	Evitare l'utilizzo di NVP QD a causa dell'alto tasso di fallimenti virologici; se necessario utilizzare NVP 200 mg BID
	Rifabutina	Minime interazioni	Co-somministrazione effettuabile in modo sicuro alle dosi standard
NNRTI ETV (etravirina)	Rifampicina	Significative interazioni della rifampicina sulle concentrazioni plasmatiche di ETV	Non co-somministrare
II RAL	Rifampicina	Rifampicina riduce Cmax e AUC; decremento delle concentrazioni plasmatiche del 60-70%; l'aumento del dosaggio di RAL a 800 mg BID al giorno migliora Cmax e AUC, ma non corregge la riduzione delle concentrazioni plasmatiche	Non co-somministrare
	Rifabutina	Rifabutina riduce la concentrazione di RAL del 20%	Somministrare rifabutina al dosaggio 300 mg QD in associazione a RAL 400 mg BID
Inibitori del CCR5 Maraviroc	Rifampicina	Rifampicina riduce le concentrazioni di maraviroc > 60%	Non co-somministrare o se necessario aumentare il dosaggio di maraviroc a 600 mg BID
	Rifabutina	Segnalazioni di modesto impatto di rifabutina sulle concentrazioni plasmatiche di maraviroc	Somministrare maraviroc al dosaggio di 300 mg BID in associazione a rifabutina 300 mg QD
IF Enfuvirtide	Rifampicina Rifabutina	Nessuna interazione	Nessuna modifica di dosaggio
* studi recenti di farmacocinetica di rifabutina somministrata in associazione con LPV/r dimostrano che in una quota rilevanti di soggetti le concentrazioni sieriche di farmaco sono al di sotto del range terapeutico [21, 22]			

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

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

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

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

La terapia antiretrovirale nelle infezioni opportunistiche acute

Quando iniziare la terapia antiretrovirale in corso di infezione opportunistica acuta

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

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

Il timing di inizio della ART può variare in rapporto alla tipologia di evento opportunistico (Tabella 1). Per quanto riguarda le raccomandazioni per tipologia di evento opportunistico si faccia riferimento alla specifica sezione sulla terapia ART nell'infezione cronica con AIDS. La ART di per sé costituisce il presidio più importante per il trattamento di alcune patologie opportunistiche per le quali non esiste uno specifico trattamento: criptosporidiosi, microsporidiosi, leucoencefalite multifocale progressiva (PML), Sarcoma di Kaposi (SK) cutaneo e mucoso localizzato, infezione da herpes simplex multiresistente [AII] [6-8].

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

Nei pazienti con tubercolosi polmonare l'inizio della ART entro 3 mesi di terapia antitubercolare conferisce un significativo aumento di sopravvivenza rispetto a quelli che la iniziano più tardivamente [9].

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

In generale, in presenza di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare un'IRIS, quali meningite criptococcica, infezioni da micobatteri atipici o infezione da CMV sembra essere opportuno un inizio della terapia più tardivo.

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

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

Sindrome da immunoricostituzione infiammatoria (IRIS)

Si tratta di una reazione infiammatoria paradossa che si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di I.O. o nuove manifestazioni, alcune settimane dopo l’inizio della ART. E’ stata descritta per infezioni da micobatteri, polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PCP), Toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, Criptococco e PML [10,11].

Strategie in grado di prevenire la IRIS mediante identificazione di possibili infezioni opportunistiche durante la fase iniziale della ART devono essere messe in atto insieme allo sviluppo di procedure diagnostiche standardizzate [BII] [12, 13]. Soprattutto nei pazienti con tubercolosi, infezione da *mycobacterium avium-complex* (MAC), retinite da CMV, criptococcosi e PML, l’inizio della terapia ART deve essere attentamente valutato per l’insorgenza di IRIS [AII] [14].

La IRIS va trattata con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o steroidi al fine di controllare la sintomatologia clinica e la ART deve essere continuata. L’interruzione della ART va presa in considerazione se il quadro clinico della IRIS è grave [CIII].

Scelta dei farmaci antiretrovirali

Sulla base dell’efficacia del trattamento, non c’è evidenza di quale sia il migliore regime antiretrovirale da utilizzare in relazione alla tipologia di infezioni opportunistiche acute. La combinazione della ART e delle terapie per le I.O. devono essere attentamente selezionate al fine di evitare tossicità sovrapposte a livello epatico, renale e midollare [AII] [4].

Gestione delle infezioni opportunistiche in corso di ART

Quando una I.O. compare nelle prime 12 settimane di ART, va iniziato il trattamento specifico per la I.O. e la terapia antiretrovirale va continuata [AIII] [1, 2] (Tabella 2). In questa fase va presa in considerazione l’ipotesi di una IRIS.

Quando una I.O. insorge dopo 12 settimane di ART, nonostante la soppressione virologica, va iniziata la terapia della I.O. e la ART deve essere continuata [AIII]. Se la risposta immunologica è subottimale, può essere presa in considerazione una modifica o un’intensificazione della ART [CIII], al fine di massimizzare il recupero immunologico.

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

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

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	CONSIDERAZIONI
<12 settimane di ART	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare ART [AIII] - Considerare IRIS
>12 settimane di ART con soppressione virologica e recupero immunologico	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare ART [AIII] - Considerare IRIS - Valutare se modificare o intensificare la ART in caso di recupero subottimale dei linfociti CD4+ [CIII]
>12 settimane di ART con fallimento virologico	<ul style="list-style-type: none"> - Effettuare test di resistenza [AI] - Somministrare terapia anti-I.O. - Modificare ART [AI]

Profilassi delle infezioni opportunistiche

Il rischio di I.O. è elevato nei pazienti che presentano una severa immunodepressione: tale rischio riguarda sia i pazienti “*advanced naive*” sia quelli con incompleto recupero immunologico o fallimento viro-immunologico in corso di ART. Pertanto, i pazienti con un basso numero di linfociti CD4 devono essere sottoposti a profilassi primaria nei confronti delle I.O. [AII] e tale profilassi deve essere iniziata il prima possibile [AI] [4].

I chemioterapici utilizzati per la profilassi possono essere prescritti insieme ai farmaci antiretrovirali e ad altri concomitanti trattamenti per le I.O., tenuto conto delle interazioni farmacologiche (Tabella 3).

Tabella 3 - Schemi di profilassi primaria delle infezioni opportunistiche

PATOGENO	INDICAZIONI	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVE
Pneumocystis jirovecii	<p>Linfociti CD4+ <2 00 cellule/μL [AI] o candidosi orofaringea [AII]</p> <p>CD4+ <14% o storia di I.O. AIDS-correlate [BII]</p>	TMP-SMX forte per os 1 cpr/die [AI]	<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX forte per os 1 cpr 3 volte/settimana [BI] -Pentamidina aerosol 300 mg 1 volta al mese [BI] - Dapsone 100 mg per os/die o 50 mg per os ogni 12 ore [BI] - Dapsone 50 mg per os/die + pirimetamina 50 mg per os 1 volta la settimana + acido folinico 25 mg per os 1 volta la settimana [BI] - Atovaquone 1500 mg per os/die [BI]
Toxoplasma gondii	<p>Sierologia IgG positiva per Toxoplasma, pazienti con linfociti CD4+ < 100 cellule/μL [AII]</p> <p>In pazienti con sierologia</p>	TMP-SMX forte per os 1 cpr/die [AII]	<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX forte per os 1 cpr 3 volte/settimana [BIII] - Dapsone 50 mg per os/die + pirimetamina 50 mg per os una volta la settimana + acido folinico 25 mg per os una volta

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

La profilassi può essere interrotta quando sia stato ottenuto uno stabile recupero immunologico con la ART [AI] (Tabella 4) [15-18].

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

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

Retinite da CMV	Non applicabile	CD4+ > 100 cellule/ μ L per 3-6 mesi in risposta alla ART [BII] (dopo videat oftalmologico) Follow-up oftalmologico ogni 3 mesi [AII]	CD4+ < 100 cellule/ μ L [AIII] (solo profilassi secondaria)
Leishmaniosi viscerale	Non applicabile	Incremento e valori stabili (> 3-6 mesi) dei CD4+ (> 350 cellule/ μ L) in risposta alla ART [CIII]	Nessuna raccomandazione

E' raccomandata una immunoprofilassi con vaccinazione antipneumococcica in tutti i pazienti con linfociti CD4+ > 200 cellule/ μ L e che non siano stati vaccinati nei precedenti 5 anni [AII] [19]. L'efficacia del vaccino antipneumococcico nei soggetti con linfociti CD4+ < 200 cellule/ μ L non è chiaramente dimostrata, anche se il vaccino può essere offerto [CIII]. La vaccinazione annuale con vaccino antiinfluenzale inattivato è raccomandata in tutti i pazienti HIV+ [AIII].

Considerazioni speciali in gravidanza

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

SEZIONE 3

Popolazioni a cui porre particolare attenzione

PAZIENTE ANZIANO

Il paziente HIV “anziano” (di età superiore ai 50 anni) si caratterizza (Tab.1) per la più rapida progressione verso eventi AIDS e morte [1, 2], la più veloce riduzione dei linfociti CD4+ [3], la coesistenza di patologie concomitanti [4] e l’elevata frequenza di decessi per cause non HIV-correlate (eventi cardiovascolari - 22%, insufficienza epatica - 22%, tumori - 12%, altre cause - 44%) [5-7]. La diagnosi di infezione da HIV viene posta spesso in stadio clinico avanzato o al momento dell’insorgenza di patologie opportuniste [8].

Terapia antiretrovirale

Non vi sono studi clinici randomizzati e controllati che valutino la efficacia e tollerabilità della HAART nel paziente anziano. Le osservazioni fornite dagli studi di coorte evidenziano come la HAART migliori la sopravvivenza [9, 10], pur persistendo, rispetto ai soggetti più giovani, un rischio di progressione clinica più elevato anche per valori di CD4+ > 350 cellule/μL [11, 12]. Non sono state evidenziate differenze significative delle diverse associazioni di farmaci in base all’età [9, 10]. I pazienti anziani raggiungono la risposta virologica in percentuale significativamente maggiore rispetto ai più giovani e ciò è correlato ad una migliore aderenza [4, 10, 13-15]. Risultati non univoci vi sono rispetto alla risposta immunologica [4, 14, 16]. Secondo la maggior parte degli autori vi è un più lento recupero dei linfociti CD4+, in particolare nel primo anno di terapia, correlato con l’involuzione timica caratteristica dell’invecchiamento [4, 9, 17-20]. Il ridotto recupero immunologico, anche con HAART virologicamente efficace, e l’elevata frequenza di comorbidità sono fra le cause della maggiore progressione clinica e mortalità [9, 17] e suggeriscono un inizio della terapia più precoce nei pazienti anziani.

Si raccomanda quindi, così come indicato nelle recenti Linee Guida Europee [21], di considerare l’inizio della HAART con valori di CD4+ cellule/μL compresi fra 350 e 500 cellule/μL [AII].

Tollerabilità e tossicità

Alcuni fattori legati all’età, come alterata funzionalità epatica e renale, possono influenzare il metabolismo e la tollerabilità della HAART. Nei pazienti > 50 anni è più frequente l’aumento di glicemia, colesterolo, trigliceridi e riduzione dell’emoglobina. Queste alterazioni, così come gli effetti collaterali di tipo neurologico e psichiatrico, sono responsabili del maggiore rischio di interruzione della HAART durante il primo anno per cause diverse dal fallimento virologico [4, 7, 18, 19].

La scelta della terapia deve essere individualizzata sulla base delle comorbidità e delle eventuali interazioni farmacologiche [BIII]. La valutazione basale ed il monitoraggio in corso di terapia del paziente anziano deve considerare che (Tab. 2-3):

- Le comorbidità sono più frequenti in età avanzata e la HAART può favorirne la progressione. Di particolare importanza sono: patologie cardiovascolari, endocrino/metaboliche, renali, alterazioni cognitive e sindromi depressive [7, 21-24]. *Nella valutazione di base sono indicati: glicemia a digiuno, profilo lipidico (colesterolo totale, c-HDL c-LDL, trigliceridi), calcolo del rischio cardiovascolare con Framingham score o score da progetto cuore [25], esame urine, creatinina clearance o calcolo del GFR con MDRD. Tali esami andranno ripetuti ogni 6-12 mesi [AII].*
- Valutazione psichiatrica e neurocognitiva dovrebbe essere effettuata ogni anno [CIII].
- Osteoporosi ed osteopenia sono correlate all’età, ad HIV, al deficit di vitamina D e all’uso di antiretrovirali [25-27]. *L’impiego della DEXA ed il dosaggio di 25-OH vitamina D è indicata nella valutazione di base e ripetuta ogni 2 anni [AIII].*

- La progressione delle epatiti croniche da HCV ed HBV verso la cirrosi e lo scompenso epatico è più rapida nei pazienti senior [28]. *Si raccomanda di valutare la presenza di coinfezioni con virus epatitici, stadiare la malattia ed il grado di fibrosi (AST, ALT, ALP, ecografia, biopsia, fibroscan e/o markers serici di fibrosi), con follow-up ogni 6-12 mesi [AII].*
- Malattie sessualmente trasmesse. Data il più frequente contagio per via sessuale [8], è raccomandato lo *screening per le patologie sessualmente trasmesse [AII].*
- Il rischio di patologie oncologiche, soprattutto non-HIV correlate, è elevato con mortalità superiore a quella attesa per l'età [29, 30]. *Lo screening per le patologie neoplastiche della cervice uterina, della mammella, della prostata, del colon, dell'ano dovrebbe essere incluso nella valutazione iniziale dei pazienti anziani HIV e ripetuto ogni 1-3 anni [AII].*
- I farmaci antiretrovirali presentano numerose interazioni farmacologiche con farmaci frequentemente utilizzati per il trattamento cronico di patologie non-HIV correlate. Si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Tab.1 - Caratteristiche del paziente anziano HIV positivo

<ul style="list-style-type: none"> - Rapida progressione infezione - Rapida riduzione CD4+ - Numerose comorbilità (cardiovascolari, renali, metaboliche, cognitive) - Frequente la politerapia con farmaci per il trattamento delle comorbilità non-HIV correlate - Maggiore mortalità per cause non AIDS correlate - Diagnosi HIV in fase avanzata di infezione
--

Tab.2 - Paziente anziano: indicazioni per valutazione basale e follow-up in corso di HAART

		FOLLOW-UP	FORZA/EVIDENZA
VALUTAZIONE AL BASALE	<ul style="list-style-type: none"> - Glicemia basale - Profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) - Valutazione del rischio cardiovascolare - Creatinina <i>clearance</i> (o GFR con MDRD) - esame urine 	ogni 6-12 mesi	[AII]
	<i>Screening</i> per patologie neoplastiche: <ul style="list-style-type: none"> - della cervice uterina - della mammella - della prostata - del colon - dell'ano 	ogni 1-3 anni	[AII]
	<ul style="list-style-type: none"> - DEXA - Dosaggio 25OH-vitamina D 	ogni 2 anni	[AIII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione coinfezione con virus epatitici - AST, ALT, ALP, ecografia - Stadiazione con marcatori serici surrogati di fibrosi e/o fibroscan 	ogni 6-12 mesi	[AII]
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Markers</i> sierologici di ITS (sifilide, HBV) 	ogni anno	[AIII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Test per la ricerca di <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, infezioni da HPV 		[BII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Proporre la vaccinazione anti HBV nei pazienti a rischio e con markers negativi 		[AIII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Valutare presenza di sindrome depressiva e danni cognitivi 	ogni anno	[CIII]
TERAPIA ANTIRETROVIRALE	<ul style="list-style-type: none"> - Inizio terapia con CD4+ 350-500 cellule/μL 		[AII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione interazioni farmacologiche 		[BIII]
	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoraggio farmacologico mediante TDM (<i>Therapeutic drug monitoring</i>) 		[CIII]

PAZIENTE DONNA

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

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

Non vi sono differenze di genere su quando iniziare la terapia antiretrovirale e sulla risposta immunovirologica. Infatti, sia studi clinici che studi di coorte [1-5], pur con il limite della scarsa numerosità di donne incluse (<30%), hanno dimostrato una sostanziale equivalenza di risposta sia per genere sia per età [6]. Numerosi studi invece indicano che le donne, rispetto al sesso maschile, accedono alla terapia antiretrovirale più tardivamente soprattutto se questa comprende un inibitore delle proteasi [7, 8]. E' controverso invece se le donne presentino minor aderenza alla terapia. E' necessario quindi che nuovi studi clinici, rivolti alla sperimentazione di nuove molecole o a nuove strategie terapeutiche, arruolino un adeguato numero di donne per evidenziare meglio tali problematiche. Quindi:

- Non vi sono differenze significative di genere nella risposta complessiva alla terapia antiretrovirale.
- Sono auspicabili studi clinici controllati che arruolino un adeguato numero di donne per meglio valutare se esistono delle differenze di accesso e di aderenza alla terapia antiretrovirale nei due sessi.

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

Le tossicità correlate alla terapia antiretrovirale: differenze di genere

Molti studi confermano che le donne HIV positive modificano o interrompono la terapia antiretrovirale più frequentemente rispetto alla popolazione maschile per effetti collaterali: i più significativi sono i sintomi gastroenterici, *rash* e acidosi lattica [1]. Gli eventi avversi associati agli NRTI più comuni nelle donne includono acidosi lattica, epatotossicità ed anemia legata all'uso di zidovudina [9]. Per quanto riguarda gli NNRTI è controindicato l'uso di nevirapina nelle donne *naive* con CD4+ > 250 cellule/ μ L per un possibile sviluppo di epatotossicità [10]. Nelle donne in età fertile che prevedono una possibile gravidanza è invece controindicato l'uso di EFV per i riconosciuti effetti teratogeni sul feto durante l'organogenesi [11]. Anche per gli inibitori delle proteasi gli eventi avversi sono maggiori nelle donne, soprattutto quelli gastroenterici e molto spesso legati a ritonavir [4]. Considerato che la terapia antiretrovirale può aumentare la "resistenza ovarica" con possibile menopausa precoce, occorre un monitoraggio sulla funzionalità ovarica soprattutto nelle donne in età fertile con desiderio di maternità.

Dopo l'inizio della HAART sono le donne rispetto agli uomini che sviluppano maggiormente cambiamenti antropometrici con lipoatrofia periferica e lipoaccumulo centrale [12]. Il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari è più alto nella popolazione maschile che in quella femminile HIV positiva. Tuttavia nelle donne HIV positive rispetto alla popolazione generale è più alta la

prevalenza di patologie cardiovascolari, con più alti valori di trigliceridi, leptina, colesterolo LDL [13]. Non ci sono studi che indichino in tale popolazione un maggior rischio di insulino resistenza anche se donne con sindrome lipodistrofica in terapia con inibitori delle proteasi possono essere considerate a rischio [14]. La relazione tra osteopenia e osteoporosi, infezione da HIV e terapia antiretrovirale è ancora controversa [15]. Se si considerano i fattori di rischio tradizionali, quali epoca delle menopausa e peso, comunque le donne HIV positive rispetto alla popolazione generale femminile sono a maggior rischio di bassi livelli di densità minerale ossea (BMD) e di vitamina D [16-17].

Sulla base di queste osservazioni viene raccomandato di:

- *Iniziare una terapia antiretrovirale che tenga conto degli effetti collaterali e delle tossicità (es. intolleranza gastroenterica, lipodistrofia) in modo da ridurre il rischio di sospensione o mancata aderenza [AII].*
- *Il non utilizzo di una terapia d'esordio con NVP nelle donne con CD4+ > 250 cellule/ μ L per l'elevato rischio di epatotossicità, a meno che non vi siano altre alternative possibili o il beneficio da suddetta terapia superi i rischi ad essa correlati [AII].*
- *Controindicare l'uso di efavirenz nelle donne che prevedono una possibile gravidanza per l'elevato rischio teratogeno del farmaco [AIII].*
- *Controllare la BMD con Densitometria Assiale a Raggi X (DEXA) e dosaggio di vitamina D in tutte le donne in menopausa e nelle donne in premenopausa con ≥ 1 fattore di rischio comuni per osteoporosi [AI].*

Farmacocinetica degli antiretrovirali: differenze di genere

Diversi studi hanno dimostrato che esistono differenze nei due sessi riguardo la bio-disponibilità, distribuzione ed eliminazione dei farmaci antiretrovirali [18-23]. Al momento non esiste una terapia antiretrovirale basata sul peso corporeo della paziente mentre è ben noto come vi siano delle interazioni farmacocinetiche tra farmaci antiretrovirali e contraccettivi orali capaci di compromettere l'effetto contraccettivo di questi ultimi [24-26]. Si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Viene pertanto raccomandato:

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

La sindrome depressiva nella donna HIV positiva

La depressione rappresenta una della co-morbidità con maggiore prevalenza tra i soggetti con infezione da HIV (4,9-17,9%) [27, 28] e le donne mostrano un rischio elevato di sviluppare depressione [29], significativamente maggiore rispetto alla popolazione maschile [30, 31]. Non ci sono studi clinici che abbiano valutato l'efficacia della terapia antidepressiva nelle donne HIV-positive; è comunque stato dimostrato che l'aderenza alla terapia antidepressiva correla con l'aumento dell'aderenza alla terapia antiretrovirale e ad una migliore risposta immunovirologica [32].

Si conclude pertanto con la seguente raccomandazione:

- *Riconoscere e trattare la depressione nelle donne con infezione da HIV è di prioritaria importanza [AIII].*

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

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

Malattie sessualmente trasmesse e altre coinfezioni

La presenza di infezioni sessualmente trasmesse o di lesioni genitali possono amplificare il rischio di trasmissione e di acquisizione dell'infezione da HIV. E' dimostrata l'associazione tra l'infiammazione della mucosa genitale, l'infezione da *Herpes genitalis* di tipo 2, l'immunoattivazione e lo *shedding* di virus HIV [33-36]. La valutazione del rischio sessuale, la diagnosi e la cura delle infezioni genitali è raccomandata per ridurre il rischio di trasmissione e di acquisizione di virus HIV [CIII]. La diagnosi e il trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse non differiscono nelle donne HIV positive rispetto alla popolazione generale [AII]. In considerazione dell'aumentato rischio di accessi tubo-ovarici infiammazione pelvica con conseguente possibile occlusione tubarica bilaterale e relativa infertilità, si raccomanda uno screening con infezione da *Clamidia* e *Mycoplasma* [AII]. Alcune evidenze dimostrano come la menopausa induca una più rapida progressione della fibrosi epatica nelle donne con epatite cronica C rispetto agli uomini [37-39]. Non vi sono dati che possano confermare questo trend nelle donne con coinfezione HIV/HCV.

Viene pertanto raccomandato:

- *Il trattamento dell'epatite cronica C deve essere effettuato il prima possibile per ridurre il rischio di fibrosi epatica soprattutto in donne in menopausa [CIII].*

Tab. 1 - Raccomandazioni terapeutiche per la donna HIV-positiva

<ul style="list-style-type: none"> - Sull'inizio della terapia antiretrovirale e sulla risposta immunovirologica da raggiungere non vi sono differenze rispetto la popolazione maschile [AI] - Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda la risposta virologica ed immunologica [AI] - Nelle donne con CD4+ > 250 cellule/μL non è raccomandato l'inizio di una terapia con NVP per l'elevato rischio di epatotossicità, a meno che non vi siano altre alternative possibili o il beneficio da suddetta terapia superi i rischi ad essa correlati - Nelle donne che prevedono una possibile gravidanza o che non possono/non vogliono utilizzare efficaci metodi contraccettivi non è raccomandato l'utilizzo di efavirenz per l'elevato rischio teratogeno del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza [AIII] - Le donne in terapia antiretrovirale con farmaci che interagiscono con i contraccettivi orali devono usare metodi contraccettivi supplementari per prevenire il concepimento [AIII] - La selezione di un regime antiretrovirale deve tenere in considerazione i rischi di specifiche complicazioni (elevato rischio cardiovascolare, osteopenia, ecc.) che possono compromettere la durata e l'aderenza alla terapia [AIII]

PAZIENTE IMMIGRATO

La terapia anti-HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi del trattamento nell'autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità sono influenzate da alcuni elementi di peculiarità. Negli immigrati sovente la diagnosi di HIV è tardiva [1-5]. Pertanto è cruciale:

- Attuare campagne di informazione e prevenzione “mirate” [6] [AIII];
- Distribuire opuscoli informativi con linguaggio e grafica comprensibili preferibilmente multilingue [6] [AIII];
- Favorire ed incentivare l'accesso ai servizi sanitari anche alle persone senza permesso di soggiorno [4, 7-8] [AII];
- Rendere i servizi sanitari accessibili e orientati ad una popolazione multiculturale [4, 7-9] [BII];
- Effettuare screening per epatiti, MST e TB [13-16] [AIII].

Caratterizzazione HIV/Tipizzazione

Al migrante HIV+ deve essere eseguita la tipizzazione del virus [AII] per:

- Misurare correttamente la carica virale per valutare l'evoluzione dell'infezione e la risposta terapeutica [17,18];
- Valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia (HIV-1 sottotipo D), che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viroimmunologico sia nei soggetti non in terapia (declino immunitario più rapido e marcato) che in corso di trattamento (maggior rischio di fallimento virologico) [BII] [19-20];
- Scegliere i farmaci più efficaci, in particolare in caso di HIV-2, verso il quale gli NNRTI non sono efficaci e alcune molecole (fosamprenavir, enfuvirtide) presentano una efficacia parziale o nulla [18, 21-23];
- Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici (la presenza di polimorfismi naturali e mutazioni primarie possono determinare differenti *pattern* di resistenza rispetto a quelli noti per l'HIV-1 B) [24-26].

Tossicità, comorbidità

Il rischio cardiovascolare nelle persone di etnia nera risulta maggiore rispetto alle altre etnie, per una maggiore prevalenza di obesità, insulino-resistenza e di diabete [31-34], gli asiatici sono a maggior rischio di diabete [35], mentre le persone di etnia nera hanno un minor rischio di alterazioni lipidiche, più frequenti negli ispanici, soprattutto se associate all'abuso di alcol [36].

La maggiore densità ossea e il maggior indice di massa corporea delle persone di etnia nera rappresentano due fattori protettivi nei confronti dell'osteopenia/osteoporosi, correlate alla terapia antiretrovirale. A maggior rischio sono invece ispanici e caucasici [37-39].

Vi sono inoltre differenze etniche nelle manifestazioni cliniche della polineuropatia HIV-associata, compresa la suscettibilità alla neurotossicità delle “d-drugs” (stavudina, didanosina e zalcitabina) [40]. La terapia antiretrovirale deve quindi essere impostata valutando i rischi e le comorbidità del migrante ed i rischi aggiuntivi legati all'appartenenza etnica [BI].

La nefropatia HIV-associata (NHA) si osserva quasi esclusivamente nella popolazione di etnia nera HIV-positiva [27]. Di conseguenza sono necessari un inizio precoce della terapia ARV [AI] e uno stretto monitoraggio mediante esame urine, proteinuria, glicosuria, fosfati e bicarbonati sierici,

acido urico, glicosuria, glicemia, GFR [AI] [28], in particolare in caso di terapia con tenofovir [AII] [29-30].

Farmacologia clinica, farmacogenetica, differenze genetiche

Nei soggetti di etnia nera è relativamente frequente un polimorfismo del CYP2B6, isoenzima del citocromo P450, il quale può associarsi ad elevata concentrazione plasmatica di efavirenz e conseguente aumentato rischio di tossicità neuropsichica persistente, con regressione di questa in seguito a riduzioni di dosaggio dello stesso EFV. Pertanto il TDM e, laddove possibile, la ricerca del polimorfismo CYP2B6 G516T può essere utile nei soggetti con tale effetto collaterale [BI] [41-43].

La frequenza dell'allele HLA-B*5701 e della reazione di ipersensibilità ad abacavir è risultata inferiore nei soggetti di etnia africana ed i principali studi di validazione di questo test farmaco genetico sono stati effettuati nella popolazione caucasica. In ogni caso la sensibilità del test è risultata del 100% anche nella popolazione di etnia nera e se ne consiglia l'utilizzo nella pratica clinica [BIII] [44-46].

Le ovvie differenze genetiche della popolazione migrante suggeriscono la possibile presenza di altri *markers* farmaco genomici di efficacia o tossicità, ma al momento non esistono dati clinici sufficienti a raccomandarne l'uso.

Aderenza e qualità della vita

Le peculiarità culturali e la condizione di immigrato [47, 48] possono influenzare la comprensione, vulnerabilità all'infezione da HIV e l'aderenza alla terapia [47, 49-51].

Pertanto è opportuno:

- Presenza di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie [48, 50-52] [AIII];
- Programmi di *counselling* transculturali specifici [AIII] [48, 50, 52-54];
- Provvedere alla formazione ed all'aggiornamento degli operatori socio-sanitari impegnati in ambito transculturale ed in tema di HIV [AIII] [48, 50, 52];
- Semplificare la terapia e preferire la terapia a monosomministrazione giornaliera [AII] [55];
- Eventualmente ricorrere a protocolli terapia DOT (*Directly Observed Therapy*) o semi-DOT in contesti specifici: carcere, centri di accoglienza, Servizi per le Tossicodipendenze (SerT) [AII] [55-57];
- Flessibilità degli orari di apertura ambulatori [BII] [58].

PAZIENTE IMMIGRATO

CONSIDERAZIONI GENERALI

La terapia dell'infezione da HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi che regolano il trattamento del soggetto autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità possono essere fortemente influenzate da alcuni elementi di peculiarità.

Diagnosi precoce tramite:

- campagne di informazione e prevenzione "mirate" [AIII]
- opuscoli informativi [AIII]
- accesso ai servizi sanitari anche alle persone senza permesso di soggiorno [AII]
- servizi sanitari accessibili e orientati ad una popolazione multiculturale [BII]
- screening per epatiti, MST e TB [AIII]

CARATTERIZZAZIONE HIV/TIPIZZAZIONE

Deve essere eseguita la tipizzazione del virus [AII] per:

- valutare l'andamento dell'infezione e la risposta terapeutica
- valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia, che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico [BII]
- scegliere i farmaci più efficaci
- interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici

TOSSICITÀ E COMORBOSITÀ

Tossicità renale: la nefropatia HIV-associata si osserva quasi esclusivamente nella popolazione di etnia nera:

- iniziare precocemente la HAART [AI]
- effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale e del danno tubulare [AI], in particolare in caso di terapia con tenofovir [AII]

Rischio cardio-vascolare e tossicità metabolica, ossea: la terapia antiretrovirale deve essere impostata valutando i rischi e le comorbilità del paziente immigrato ed i rischi aggiuntivi legati all'appartenenza etnica [BI]

FARMACOLOGIA CLINICA, FARMACOGENOMICA, DIFFERENZE GENETICHE

- Il TDM può essere eseguito nei soggetti che riportano tossicità neuropsichica persistente da efavirenz [BI]
- Il test HLA-B*5701 viene consigliato anche per non caucasici prima dell'inizio della terapia con abacavir [BIII]

ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA

- Utilizzo di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie [AIII]
- Programmi di *counselling* transculturali specifici [AIII]
- Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari [AIII]
- Terapia semplificata e a monosomministrazione giornaliera [AII]
- Eventualmente terapia DOT o semi-DOT in contesti specifici: carcere, centri di accoglienza, SerT [AII]
- Orari di apertura ambulatori flessibili [BII]

PAZIENTE PEDIATRICO

Questo documento esamina i principali aspetti della terapia antiretrovirale in età pediatrica. Si prega di riferirsi al documento integrale collegato per ottenere maggiori approfondimenti sulla gestione terapeutica del bambino/adolescente con HIV.

Quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente pediatrico

Nel bambino la rapida progressione dell'infezione giustifica raccomandazioni più aggressive che nell'adulto [1, 2]. Nel paziente sotto i 5 anni, a causa della variabilità età dipendente [3, 4], è preferibile monitorare lo stato immunologico con la percentuale dei CD4+; il numero assoluto può essere considerato nei bambini ≥ 5 anni [5, 6].

Bambino di età inferiore a un anno

L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale [7 - 9].

- Nei primi 12 mesi di vita (CASCADE) il rischio di progressione o morte è più elevato che nei successivi anni, per qualunque % di CD4+ [10].
- Il rischio di mortalità o progressione ad AIDS è minore nei lattanti che ricevono cART precocemente [11-15].
- Nei bambini asintomatici con normale % di CD4+ nei quali la cART è iniziata prima della 12^a settimana di vita la mortalità è minore (CHER) [16].
- Nel lattante, le percentuali di fallimento virologico con terapie precoci possono essere maggiori e la soppressione virologica richiedere un tempo superiore per l'elevata carica virale [17-19].

Bambino naïve di età superiore ad un anno

Nei bambini sopra i 12 mesi di vita il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata è ridotto e, in questi pazienti, è possibile differire l'inizio della terapia [20].

La % di CD4+ e la viremia sono predittori indipendenti del rischio di progressione clinica o morte: a parità di CD4+ il rischio è maggiore tra 12 e 59 mesi [10], mentre sopra i 5 anni è più alto con CD4+ < 350 cellule/ μ L [10, 16, 21].

Valori di HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL correlano con un maggior rischio di morte o progressione di malattia a un anno, sia sopra sia sotto i 5 anni di vita [21 - 23].

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

ETÀ	CRITERIO *	NIH [1]	PENTA [2]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4 e carica virale.			ALTAMENTE RACCOMANDATO
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cell/ μ L 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/ μ L indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	ALTAMENTE RACCOMANDATO

	Virologico	HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ \geq 25%	HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ \geq 25%	CONSIDERABILE
> 5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/ μ L indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/ μ L indipendentemente da viremia e valore di CD4	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Virologico	HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ \geq 350 cellule/ μ L	HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ \geq 350 cellule/ μ L	CONSIDERABILE
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

Quale combinazione di farmaci utilizzare nel paziente pediatrico naïve

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale con almeno tre farmaci di due classi diverse. La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza: nel caso di infezione verticale è infatti possibile acquisire resistenze materne e/o svilupparne durante la profilassi. Non esistono studi randomizzati di fase III che consentano un confronto diretto degli effetti di differenti cART in età pediatrica. Uno studio comparativo delle combinazioni di 1° scelta (PENPACT 1) è in corso in Europa e negli Stati Uniti.

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti:

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP) oppure
- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Una cART con 3 NRTI va riservata a casi particolari (es. terapia antitubercolare associata).

Scelta del backbone di due NRTI

Attualmente 6 NRTI [ZDV, didanosina (ddI), 3TC, stavudina (d4T), abacavir (ABC) ed emtricitabina (FTC)] sono approvati nel bambino < 13 anni.

Tabella 2 - Combinazioni backbone di NRTI di prima scelta

ABC	+	3TC oppure FTC
ZDV	+	3TC oppure FTC
ddI	+	FTC
TDF	+	3TC o FTC*
* In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4		

- La combinazione *ZDV/3TC* ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata. La sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocittica e neutropenia.
- La combinazione *ABC/3TC* ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a *ZDV/3TC* ed è utilizzabile in bambini ≥ 3 anni [24-26]. La segnalare l'associazione tra *abacavir* e sindrome di Steven-Johnson in presenza dell'HLA B*5701, la cui valutazione è obbligatoria prima di iniziare il trattamento [27].
- Nel bambino ≥ 3 anni, la combinazione *ddI + FTC* è un backbone alternativo, per l'uso potenziale in dose unica giornaliera [28]. Gli svantaggi maggiori sono legati a *ddI* per interferenze col cibo, neurotossicità e pancreatite.
- *Tenofovir* (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea in età prepubere [29]. *TDF* non deve essere usato, per i possibili effetti tossici e/o le interazioni farmacologiche, con altri antiretrovirali tra cui *ddI*, *LPV/r*, *ATV*, *tipranavir* (TPV). Il suo uso è indicato negli adolescenti, anche nella nuova formulazione con 3 principi (*TDF + FTC + EFV*).
- L'uso della stavudina (d4T) è sconsigliato nei bambini.

Regimi basati su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di IP e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe. Nell'ambito degli NNRTI si consiglia come prima scelta:

- *EFV* + 2 NRTI ≥ 3 anni
- *NVP* + 2 NRTI < 3 anni o a chi richieda una formulazione liquida.

Regimi basati su inibitori delle proteasi (IP)

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su gli NNRTI [30]. Associazione di IP considerata di 1° scelta:

- *Lopinavir/ritonavir*

Tale associazione, la più studiata in ambito pediatrico, ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità sia nel naïve che in bambini e adolescenti pluritrattati [31-33]. Sono IP alternativi:

- *Atazanavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (età ≥ 6 anni)

Atazanavir col booster di *ritonavir* è l'unico PI approvato in monodose sopra i 6 anni.

Darunavir con booster di *ritonavir* è stato da poco approvato nei bambini di età ≥ 6 anni. Le Linee Guida Penta ne suggeriscono l'impiego alternativo [31].

Il fallimento della terapia antiretrovirale

Un fallimento terapeutico non sempre richiede la sostituzione immediata del regime; per determinare un'adeguata strategia di gestione, è necessaria una attenta valutazione delle cause.

Il fallimento virologico. Può manifestarsi come:

- *Incompleta risposta virologica:* riscontro in due determinazioni successive di viremia ≥ 400 copie/mL o al di sopra della soglia di rilevazione alla 48^a settimana della nuova cART [34].
- *Rebound virologico:* riscontro ripetuto di viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

Il fallimento immunologico. Si intende la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di cART.

- Bambino < 5 anni con $CD4+\% < 15\%$: mancato incremento \geq al 5 % del valore di $CD4+$ rispetto al basale;
- Bambino ≥ 5 anni con $CD4+ \leq 200$ cellule/ μ L: mancato incremento dei $CD4+ \geq 50$ cellule/ μ L, entro il primo anno dall'inizio della terapia.

Il fallimento immunologico è anche un declino della percentuale di $CD4+$ del 5% rispetto ai valori al baseline ad ogni età, oppure, sopra i 5 anni, una diminuzione del numero assoluto dei $CD4$ al di sotto dei livelli pre-terapia al basale [7].

Il fallimento clinico. Include l'insorgere di un progressivo deterioramento dello sviluppo neurocognitivo, di infezioni severe e/o ricorrenti o di un declino staturale-ponderale.

Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

Sostituire la cART è tanto più urgente quanto più compromessa è la condizione immunologica del paziente; un intervento immediato previene l'accumulo di resistenze legate a mutazioni e la compromissione di future opzioni terapeutiche [35].

Nella scelta del nuovo regime antiretrovirale:

- Includere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile.
- Considerare palatabilità, numero e dimensione delle compresse, frequenza di assunzione delle pillole, interazione col cibo e/o farmacologiche.

Se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa.

I farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*) sono stati approvati per adolescenti ≥ 16 anni.

Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato [36].

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

E' consigliabile in corso di terapia antiretrovirale per i seguenti motivi:

- variabilità inter-paziente delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci a dosi standard
- possibile risposta virologica sub-ottimale o fallimento a basse concentrazioni e aumento della tossicità ad elevate concentrazioni di farmaci.

Il test di resistenza

E' raccomandato in tutti i bambini prima dell'inizio della cART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART. Il miglioramento dell'aderenza si ottiene con strategie incentrate su terapia, famiglia e paziente.

Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

L'esposizione alla cART a tempo indeterminato risulta associata a vari tipi di complicanze, prime tra tutte le alterazioni metaboliche [37].

Sindrome lipodistrofica - Si manifesta con tre fenotipi clinici: *lipoatrofia*, *lipoipertrofia* e *forma combinata*. Fattori di rischio sono: sesso (F>M), pubertà, gravità di malattia, uso di IP e/o d4T e durata complessiva della cART.

Dislipidemia - Sono fattori di rischio il sesso femminile e l'esposizione a regimi cART contenenti d4T e PI (soprattutto *ritonavir*). In accordo con le direttive dell'American Academy of Pediatrics, interventi farmacologici vanno considerati:

- in bambini ≥ 8 anni con colesterolo LDL ≥ 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL > 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci);
- in bambini < 8 anni con colesterolo LDL ≥ 500 mg/dl.

Le *statine* sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA.

Alterazioni dell'omeostasi glucidica - Insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (DMT2) sono osservati anche in età pediatrica. L'eziologia è multifattoriale e vanno considerati: predisposizione genetica, stato infiammatorio cronico HIV-indotto, azione diretta dei farmaci antiretrovirali, perdita di tessuto adiposo sottocutaneo e accumulo di grasso periviscerale, nel fegato e nel tessuto muscolare. La *metformina* è, al momento, l'unico ipoglicemizzante orale approvato dalla FDA per bambini con DMT2 di età ≥ 10 anni.

Complicanze cardiovascolari - L'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi [38-40], la cui misura con ecocolordoppler ad alta risoluzione è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica.

Tossicità mitocondriale - La principale manifestazione di tossicità mitocondriale, nel bambino esposto a cART contenente NRTI, è l'aumento di acido lattico plasmatico. Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio.

FARMACI ANTIRETROVIRALI UTILIZZABILI PER LA TERAPIA IN EPOCA NEONATALE

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Abacavir (ABC)	NRTI	NON APPROVATO	2 mg/Kg/dose BID
Didanosina (DDI)	NRTI	≥ 14 giorni: 100 mg/m ² BID	50-100 mg/ m ² BID
Lamivudina (3TC)	NRTI	< 30 gg. 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • < 14 gg: dose non definita • ≥ 14 giorni 150-200 mg/m² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m² BID • dose massima/die=400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • < 14 gg: dose non definita • ≥ 14 giorni 150-200 mg/m² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m² BID (dose massima/die=400 mg)
Stavudina (d4T)	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • <13 giorni: 0,5 mg/Kg BID • ≥ 13 giorni : 1 mg/Kg BID 	<ul style="list-style-type: none"> • < 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID • > 13 giorni : 1 mg/Kg BID
Zidovudina (ZDV)	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuri <ul style="list-style-type: none"> - Endovena: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID - Orale: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 SG: 2mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID • Neonato a termine <ul style="list-style-type: none"> Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale: 2 mg/Kg QID 	<ul style="list-style-type: none"> • Orale: <ul style="list-style-type: none"> - Neonato a termine: <ul style="list-style-type: none"> 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID - Prematuri: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 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: <ul style="list-style-type: none"> -Neonato a termine: <ul style="list-style-type: none"> 1,5 mg/Kg/dose QID -Neonato pretermine: <ul style="list-style-type: none"> 1,5 mg/Kg/dose BID

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: NRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 mesi: 8mg/kg BID (<i>Dose max 600mg/ die</i>) Adolescente/adulto: 300 mg BID o 600 mg QD 	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
Didanosina (DDI)	<ul style="list-style-type: none"> Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire) 	<ul style="list-style-type: none"> Videx® polvere soluzione orale: <ul style="list-style-type: none"> 2 settimane- 8mesi : 100 mg/m² BID 8 mesi: 90-150 mg/ m² BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID Videx EC® <ul style="list-style-type: none"> da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**: <ul style="list-style-type: none"> < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD 	Dal 3°mese: polvere Dal 6°anno: capsule	
Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> Emtriva® capsule 200mg Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 4 mesi-17 anni: <ul style="list-style-type: none"> soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) capsule ≥33 Kg: 200 mg QD Adolescente/adulti: 200 mg QD o 24 ml QD 	Dal 4° mese	
Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> Epivir® soluzione orale 10mg/ml Epivir® compresse 150mg, 300mg 	<ul style="list-style-type: none"> < 30 giorni: 2 mg/kg BID ≥ 30 giorni: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID Adolescente/Adulto ≥50 Kg: 150 mg BID o 300 mg QD 	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
Stavudina (d4T)	<ul style="list-style-type: none"> Zerit® capsule 20, 30, 40mg Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml 	<ul style="list-style-type: none"> Nascita-13 gg: 0.5 mg/Kg BID da 14 gg a 30 kg: 1 mg/kg BID ≥ 30 Kg: 30 mg BID ≥ 60 Kg: 40 mg BID 	Dalla nascita	
Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> Viread® compresse rivestite 245 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 anni: 1 cpr QD 	Dal 18° anno	Linee guida NIH: 2-8 anni: 8 mg/Kg QD > 8 anni: 210 mg/m ² QD (dose max 300 mg QD)
Zidovudina (AZT, ZDV)	<ul style="list-style-type: none"> Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL (da mettere nel neonato) 	<ul style="list-style-type: none"> Lattante-bambino <ul style="list-style-type: none"> < 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m² BID Infusione: 120 mg/m² QID Di recente approvazione: <ul style="list-style-type: none"> 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID 	Dalla nascita	Bambini: 180 mg/m ² BID Adolescente: 250 mg BID

* Le capsule non devono essere aperte

** La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: CLASSE NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
Nevirapina (NVP)	<ul style="list-style-type: none"> • Viramune® sciroppo 10mg/ml • Viramune® compresse 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mesi: 150 mg/m² QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150-200 mg/m² BID (dose max 400 mg/die) • Adolescente/adulto (≥50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID 	Dal 2° mese	> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)
Efavirenz (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • Sustiva® sciroppo 30mg/ml • Sustiva® capsule 50,100,200mg • Sustiva® compresse 600mg 	<p>Soluzione orale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 anni: 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml) • >5 anni: 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml) <p>Capsule:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD 	Dal 3° anno	
Etravirina (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • Intelence® compresse 100mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio dell'adulto: 200 mg BID 	Non approvato per uso pediatrico	

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: CLASSE DEGLI IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> Reyataz® capsule, 150 mg, 200 mg, 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg ATV + 100 mg RTV QD 	Dai 6 anni	<ul style="list-style-type: none"> Macassa et al. Pediatr Infect Dis J 2006;25: 809-814 - >30 kg; - 30-50 Kg : ATV 200 mg + RTV 100 mg QD - 50 kg ATV 300 mg + RTV 100 mg QD
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 600 mg DRV + 100 mg RTV BID 	Dai 18 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio TMC 114-C212: - 20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID - 30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID - >40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID
Fosamprenavir (fAPV)	<ul style="list-style-type: none"> Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Paziente naïve - >6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV Oppure 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg). Paziente ARV experienced: >6 years: 18 mg/kg (maximum dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg) BID. 	Dai 6 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio APV 20003: - 6-12 anni naïve: 18mg/Kg fASV+ 3mg/kg RTV BID Studio APV 29005: - 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	<ul style="list-style-type: none"> Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥6 mesi-18 anni: 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m² BID ≥6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV: 300 LPV/ 75 RTV mg/m² BID Adolescente (>18 aa)/Adulto: 400 LPV/ 100 RTV mg/m² BID 	Dal 2° anno	<ul style="list-style-type: none"> Trial in corso nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300mg/m² LPV+ 75 mg/m² RTV BID Adulto (≥18 aa) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
Nelfinavir (NFV)	<ul style="list-style-type: none"> Viracept® polvere 50 mg/g Viracept® compresse rivestite 250 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 2-13 aa: 45-55 mg/Kg BD o 25-35 mg/kg TID ≥13 aa: 1.250 mg BD o 750 mg TID 	Dal 2° anno	
Ritonavir (RTV)	<ul style="list-style-type: none"> Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg 	<p>Attualmente l'uso di RTV è solo come booster.</p> <p>La Full dose può essere utilizzata in speciali circostanze:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 mesi-13 anni: 350-450 mg/m² BID (dose max 600 mg) [iniziare con 250 mg/m² BID, aumentando di 50 mg/m² ogni 2-3 gg] Adolescenti/Adulti: 600 mg BID 	Dal 2° anno	
Saquinavir (SQV)	<ul style="list-style-type: none"> Invirase® compresse 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Adolescenti/Adulti: 1000 mg + 100 RTV BID 	Da 16 anni	
Tipranavir (TPV)	<ul style="list-style-type: none"> Aptivus® capsule 250 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 anni: 500 mg + 200 RTV BID 	Da 18 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m² BID

FARMACI ANTIRETROVIRALI DI ULTIMA GENERAZIONE PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE

Enfuvirtide (T20)	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 6 aa: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg)• Adolescente (>16 anni)/Adulto: 90 mg (1 fl) BID s.c.	≥ 6 aa
Maraviroc	Celsentri cp 150 e 300 mg	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 16 anni: -150 mg BD se associato ad altri PI (con l'eccezione del TPR/RTV) -300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP -600 mg BD se associato ad EFV	≥ 16 anni
Raltegravir	Isentress cp da 400 mg	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 16 anni: 400 mg BD	≥ 16 anni

SEZIONE 4

Condizioni a cui porre particolare attenzione

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

Nonostante la tossicodipendenza per via endovenosa non rappresenti più la modalità primaria di trasmissione dell'infezione da HIV in Italia, essa riguarda circa un quinto di tutte le persone HIV-positivo nel nostro Paese [1]. E' nota inoltre la correlazione tra abuso di sostanze stupefacenti o alcoliche e comportamenti sessuali a rischio per la trasmissione di patologie infettive, *in primis* l'infezione da HIV [2-6].

L'individualizzazione della terapia antiretrovirale e l'approccio multidisciplinare proposto per tutti i pazienti sieropositivi, si applicano a questa popolazione forse ancora più che in altri pazienti, intendendo per pazienti tossicodipendenti tutte le persone con abuso di sostanze e/o in terapia sostitutiva. In quest'ambito, infatti, l'interazione con lo psichiatra e/o medico del SerT, che si occupa di dipendenza da sostanze e segue il paziente, è d'obbligo per l'infettivologo, deputato a "disegnare" la terapia antiretrovirale.

La tossicodipendenza attiva e l'alcolismo si associano a comportamenti o condizioni in grado di interferire con la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e di complicarne conseguentemente la gestione terapeutica: comorbidità infettive e/o psichiatriche, interazioni farmacologiche con la terapia sostitutiva e/o le sostanze d'abuso, maggior vulnerabilità sociale. Alcune di queste associazioni spesso permangono anche nelle persone che si sono completamente distaccate dall'uso di sostanze, rispetto alla popolazione sieropositiva nel suo complesso [7-11].

Altri fattori legati agli stili di vita, al potenziale rischio più elevato di carcerazione, alla minor disponibilità a ricorrere alle cure, possono riflettersi in un ridotto accesso alla terapia antiretrovirale [8,9].

In particolare quindi si raccomanda:

- di attivare tutti quei percorsi di sostegno, in collaborazione con i servizi che si occupano di tossicodipendenza, per migliorare lo stato psico-fisico della persona in quanto le condizioni e le comorbidità in precedenza elencate possono potenzialmente interferire con l'aderenza alla terapia antiretrovirale;
- di considerare, nei casi di dipendenza da alcol e/o sostanze stupefacenti, laddove possibile, il differimento dell'inizio della HAART dopo un tentativo di disintossicazione [12]: è infatti noto che nel paziente, in precedenza alcolista/tossicodipendente, o attualmente in trattamento con farmaci sostitutivi (γ -idrossibutirrato, disulfiram, metadone, buprenorfina), non solo l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di pazienti appartenenti ad altre categorie di esposizione [13-15], ma vi è anche a priori un ridotto rischio di contrarre altre patologie infettive [16,17];
- se possibile, di favorire quegli schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali per il trattamento della patologia e/o comorbidità, mirati alla semplificazione del rapporto persona/terapia/struttura sanitaria come le terapie "once a day", protocolli di terapia DOT (*Directly Observed Therapy*) o semi-DOT (in particolare nell'ambito dei Servizi per le Tossicodipendenze - SerT, Comunità Terapeutiche e Carceri) e appuntamenti con la struttura sanitaria concentrati.
- di porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare con le sostanze d'abuso, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci. Si faccia riferimento alla specifica parte delle presenti linee guida per conoscerle nel dettaglio.
- Di porre particolare attenzione alle seguenti, più frequenti comorbidità in questa popolazione, legate sia a condizioni di vulnerabilità, sia all'uso di siringhe non sterili: epatiti da virus B e C, polmoniti batteriche, endocarditi, infezioni dei tessuti molli e dei vasi, complicanze renali e neurologiche e la tubercolosi [7, 18]. Ciascuna di queste condizioni può interferire con l'assunzione corretta della terapia antiretrovirale o, come nel caso della tubercolosi, generare

limitazioni nell'uso degli antiretrovirali per incompatibilità con farmaci antitubercolari. Specifiche parti delle presenti linee guida trattano le competenti materie.

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso

Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso non sono ancora completamente chiarite (Tabella 1). Non risultano interazioni significative con i derivati della *Cannabis indica*, in particolare con il principio attivo THC (tetraidrocannabinolo), nonostante siano parzialmente metabolizzati dal CYP3A4. Per quanto concerne LSD e fenciclidina (PCP e ketamina), non sono disponibili informazioni sufficienti anche se è verosimile che inibitori potenti del CYP3A4 aumentino la tossicità di PCP [19]. Si prega di riferirsi anche alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni, *in particolare per gli psicofarmaci*.

Ecstasy, anfetamine, metanfetamine e HAART

La MDMA (3,4-metilenediossimetanfetamina), conosciuta anche come Ecstasy, le anfetamine e le metanfetamine vengono metabolizzate dal CYP2D6, per cui le interazioni con farmaci che utilizzano la stessa via metabolica risultano simili per queste tre sostanze. Gli IP (inibitori della proteasi), in particolare ritonavir (RTV), tramite la loro attività inibitoria su CYP2D6, sono pertanto in grado di aumentare di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di Ecstasy, anfetamine e metanfetamine, causando overdose. E' stato segnalato un caso di morte per interazione tra MDMA e RTV [20]. Sebbene il metabolismo di Ecstasy e anfetamine non sia ancora completamente compreso, la farmacocinetica non lineare, la variabilità genetica del CYP2D6 e il possibile effetto sulla glicoproteina P pongono qualunque paziente assuma un inibitore del CYP2D6 ad elevato rischio di tossicità da MDMA [19].

Cocaina e HAART

L'assunzione di cocaina costituisce un fattore di rischio indipendente per la trasmissione di HIV, in quanto frequentemente associata a comportamenti sessuali a rischio. Data la forte dipendenza psichica che crea e l'alto tasso di ricadute, è importante valutare l'impatto che il consumo abituale di cocaina può avere sull'aderenza e di conseguenza sull'efficacia della terapia antiretrovirale. Inoltre il consumo di crack-cocaina sembra accelerare la progressione dell'infezione da HIV, indipendentemente dalla HAART [21]. Pochi dati sono disponibili sulle interazioni tra cocaina e HAART, tuttavia è noto che alcuni IP (RTV e indinavir) ed efavirenz (EFV), tramite l'inibizione del CYP3A4, possono aumentare la tossicità da cocaina (aritmie, convulsioni, ecc.), mentre la nevirapina (NVP), induttore del CYP3A4, causando l'aumento della norcocaina, un metabolita epatotossico, può provocare tossicità epatica [19]. Pertanto i farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 devono essere strettamente monitorati nei cocainomani attivi [BIII].

Nuove droghe ricreative e HAART

Recentemente si è assistito alla diffusione del consumo di cocktail di sostanze cosiddette ricreative, contenenti MDMA, anfetamine e/o cocaina, talora associate a farmaci per la disfunzione erettile, quali, ad esempio, sildenafil [22]. Pur non essendo ancora disponibili dati sulle possibili interazioni tra i farmaci antiretrovirali e questi nuovi cocktail, è tuttavia ipotizzabile, almeno per quanto concerne RTV, che le sopracitate interazioni con Ecstasy e cocaina si sommino a quelle esistenti con farmaci come sildenafil - è infatti noto che RTV causa un incremento di 10 volte delle concentrazioni di sildenafil - per cui è necessaria estrema cautela nella somministrazione dell'IP e uno stretto monitoraggio dei pazienti che fanno uso di tali sostanze, soprattutto in considerazione del fatto che rischi connessi al consumo delle stesse sono diffusamente non percepiti.

Oppiacei naturali e HAART

L'eroina (diacetilmorfina), presenta limitate interazioni con il sistema del citocromo CYP450 [19]. L'utilizzo di RTV potrebbe causare sintomi astinenziali nei soggetti che fanno uso di eroina e morfina tramite un meccanismo di induzione enzimatica o, al contrario, potenziarne gli effetti tramite glucuroconiugazione a principio attivo (morfina-6-glucoronide) o inibizione della glicoproteina P [13]. Non sono tuttavia segnalati effetti clinicamente rilevanti, al contrario di quanto accade con il trattamento sostitutivo con metadone.

Etanolo e HAART

È noto che la concomitante assunzione di abacavir (ABC) ed etanolo determina un aumento del 40% dell'AUC di ABC, dato che entrambi vengono metabolizzati dall'enzima alcol-deidrogenasi [23]. Il consumo di alcool in presenza di un regime terapeutico contenente didanosina (ddI) è associato ad un aumentato rischio di pancreatite, mentre la concomitante assunzione di alcool e NVP può aumentare l'epatotossicità di quest'ultima, in particolare in presenza di coinfezioni con virus epatitici [24-26]. Il consumo cronico di alcool inoltre potrebbe provocare induzione enzimatica, riducendo di conseguenza le concentrazioni ematiche di IP e NNRTI, al contrario dell'epatopatia e della cirrosi alcol-correlate, che ne rallentano il metabolismo [13].

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci sostitutivi e/o antagonisti

La co-somministrazione di farmaci sostitutivi per la dipendenza da eroina e/o alcool e della HAART rende opportuna una stretta collaborazione tra i diversi servizi e i medici specialisti (Tabella 2).

Metadone e HAART

Il metadone, un agonista oppiaceo a lunga durata d'azione somministrato per os, è il più comune trattamento farmacologico sostitutivo per la dipendenza da oppiacei. Interazioni con gli antiretrovirali (Tabella 3) possono occorrere come conseguenza del suo metabolismo ossidativo a carico del sistema del citocromo P450 [27]. Tra gli NRTI, nessuno interferisce in modo clinicamente significativo sul metabolismo del metadone. Viceversa sono stati documentati importanti effetti del metadone sugli NRTI: il metadone infatti aumenta del 40% l'AUC della zidovudina (ZDV) [28], mentre diminuisce i livelli di stavudina (d4T) del 18%. Non sono invece segnalate interazioni di metadone con ddI nella nuova formulazione, lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) [29-32]. Per quanto attiene gli NNRTI, EFV e NVP, in quanto potenti induttori del citocromo P450, sono stati associati a significative riduzioni dei livelli plasmatici di metadone, rispettivamente del 43% e del 46%, che possono indurre una sintomatologia astinenziale [33, 39, 40]. Gli effetti clinici sono solitamente riscontrabili dopo circa 7 giorni di co-somministrazione: è pertanto raccomandabile un aggiustamento del dosaggio di metadone, incrementandolo gradualmente di 5-10 mg al giorno [BIII]. Etravirina invece non modifica i livelli di metadone [41]. Viceversa, il metadone non esercita effetti sui livelli plasmatici degli NNRTI. Nonostante il metadone non influenzi le concentrazioni degli IP, ad eccezione di quelle di amprenavir (APV), ridotte del 30%, molti IP esercitano un effetto significativo sul metabolismo del metadone. APV/fosamprenavir (fAPV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), RTV, tipranavir (TPV) e darunavir (DRV) provocano un decremento talora importante dei livelli di metadone, tali da indurre teoricamente sintomatologia astinenziale. Tuttavia ad oggi sono pervenute segnalazioni solo di rari casi nei pazienti trattati con NFV e di quadri di lieve entità in quelli trattati con APV [34, 35]. Nell'associazione LPV/r, questo effetto è principalmente imputabile al LPV [36], mentre saquinavir (SQV) può ridurre i livelli plasmatici di metadone quando potenziato con RTV. Non sono invece segnalate interazioni di rilievo con IDV e atazanavir (ATV) [37, 42]. Quanto agli inibitori della fusione, non sono disponibili dati sull'utilizzo concomitante di metadone ed enfuvirtide, anche se

interazioni sono da ritenersi improbabili [38], né di metadone e antagonisti del CCR5, mentre è segnalato che raltegravir non influisce sulla farmacocinetica di metadone [43].

Buprenorfina e HAART

La buprenorfina, un agonista parziale attivo sui recettori μ , è sempre più utilizzato nel trattamento sostitutivo della dipendenza da oppiacei per il ridotto rischio di depressione respiratoria e overdose e per il minor rischio di sindrome astinenziale rispetto a metadone [39, 40]. Finora sono limitate le informazioni disponibili in merito alle interazioni tra buprenorfina e farmaci antiretrovirali. Diversi studi recenti hanno mostrato che i composti che diminuiscono le concentrazioni di buprenorfina, come EFV e NVP, e quelli che le aumentano, come RTV, non sembrano influenzare il suo profilo farmacodinamico, evitando quindi, rispettivamente, il rischio di sindrome astinenziale e quello di overdose [44, 45]. Al contrario del metadone, la buprenorfina non sembra aumentare i livelli di ZDV, né provocare modificazioni significative delle concentrazioni di antiretrovirali, come dimostrato dal fatto che l'utilizzo di buprenorfina non aumenta il rischio di fallimento virologico [46]. Non sembrano esserci inoltre interazioni clinicamente significative di buprenorfina con ddI, 3TC ed ABC [47]. E' stato tuttavia segnalato che la buprenorfina favorisce la comparsa di acidosi lattica da NRTI [48]. Viceversa, non vi sono segnalazioni di tossicità o sindrome astinenziale per uso contemporaneo di farmaci antiretrovirali. Buprenorfina è stata studiata in combinazione con diversi IP (RTV, LPV/r, IDV, SQV, NFV) che ne possono alterare il metabolismo, ma nessuna di queste è risultata significativa [44, 49]. Un'eccezione alla mancanza di interazioni significative è rappresentata dall'incremento della concentrazione di buprenorfina e dei suoi metaboliti in seguito a co-somministrazione di ATV o ATV/r, per cui potrebbe risultare necessario diminuire la posologia della buprenorfina: in caso di co-somministrazione viene pertanto raccomandato un attento monitoraggio [50] [AIII]. Infine, dati recenti suggeriscono la possibile riduzione dei livelli ematici di TPV da parte di buprenorfina, il cui significato clinico rimane ancora incerto [51].

Gamma-Idrossibutirrato e HAART

Il γ -idrossibutirrato viene utilizzato in Italia come farmaco *anti-craving* negli alcolisti (Alcover). Eliminato principalmente per via respiratoria, subisce anche un metabolismo di primo passaggio a livello del citocromo P450. In letteratura è segnalato un solo caso di overdose da γ -idrossibutirrato a dosaggi terapeutici in corso di trattamento con SQV/r [13].

Disulfiram e HAART

Il disulfiram agisce bloccando l'ossidazione dell'alcol con accumulo di acetaldeide che si associa a sintomi spiacevoli (cefalea, nausea, vomito), scoraggiando l'assunzione di alcol. Le interazioni tra disulfiram e farmaci antiretrovirali sono ancora in fase di studio ma la co-somministrazione di antiretrovirali che alterano la metabolizzazione enzimatica a livello epatico possono alterare l'efficacia del disulfiram riducendo la sua bioattivazione [40]. In considerazione della significativa interazione con l'enzima alcol-deidrogenasi, è da utilizzare con cautela disulfiram in associazione con le formulazioni liquide dei farmaci antiretrovirali che contengono alcol (RTV, LPV/r) [13].

Naltrexone e HAART

Come il disulfiram, anche il naltrexone non viene metabolizzato dal sistema del citocromo P450 e pertanto non presenta interazioni con i farmaci antiretrovirali [12], ma in quanto antagonista degli oppiacei potrebbe complicare l'eventuale terapia del dolore nei pazienti alcolisti con infezione da HIV.

Tabella 1 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso

SOSTANZA	FOS/APV	IDV	LPV/R	NFV	RTV	SQV	TPV	ATV	EFV	NVP	ETV
Eroina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	▲	▲	?
Cocaina	▲	■	▲	▲	■	▲	▲	?	■	■	?
Alcol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	■	▲
Ecstasy	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲	▲
PCP	?	?	?	?	?	?	?	?	■	?	?
LSD	?	?	?	?	?	?	?	?	■	?	?
Ketamina	?	?	?	■	■	?	?	?	■	▲	?
Amfetamine	■	■	■	■	■	■	■	■	▲	▲	▲
Cannabis	▲	▲	■	▲	■	▲	■	■	▲	▲	▲

Legenda:

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

■ potenziali interazioni metaboliche che potrebbero richiedere stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici o modificazioni dell'orario di assunzione dei farmaci antiretrovirali

? interazioni non note e non prevedibili

● Non somministrare i due farmaci contemporaneamente per il rischio di gravi effetti collaterali

Tabella 2 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e trattamenti sostitutivi

	FOS/APV	IDV	LPV/R	NFV	RTV	SQV	TPV	ATV	DRV	EFV	NVP	ANTI-CCR5	RAL
γ-idrossibutirrato	▲	▲	▲	▲	■	▲	▲	?	?	■	▲	?	?
Disulfiram	▲	▲	▲	▲	■	▲	■	?	?	■	▲	?	?
Naltrexone	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	?	?	▲	▲	?	?
Metadone	■	▲	■	■	■	▲	■	▲	■	■	■	?	■
Buprenorfina	?	?	▲	▲	▲	?	?	■	?	▲	▲	?	?

Disulfiram non può essere associato a formulazioni alcoliche di farmaci antiretrovirali (RTV, LPV/r)

Tabella 3 - Interazioni tra metadone e farmaci antiretrovirali

NRTI	
ZIDOVUDINA	I livelli plasmatici subiscono un incremento del 43%. Gli effetti collaterali di ZDV dovrebbero essere monitorati perché potrebbero essere più gravi..
STAVUDINA	I livelli plasmatici sono diminuiti del 18%. Non sono stati descritti casi di aggiustamento della posologia.
DIDANOSINA	Non segnalate significative interazioni.
ABACAVIR	Ridotto del 34% il picco di concentrazione di ABC. Segnalato un incremento del 22% della clearance del metadone, per cui potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico del metadone.
TENOFOVIR	Non segnalate significative interazioni.
LAMIVUDINA	Non segnalate significative interazioni.
EMTRICITABINA	Non segnalate significative interazioni.
NNRTI	
NEVIRAPINA	I livelli plasmatici di NVP non subiscono modificazioni. Si verifica una significativa diminuzione (43%) dei livelli plasmatici di metadone. Spesso necessario aggiustamento della posologia del metadone per evitare sintomi astinenziali.
EFAVIRENZ	I livelli plasmatici di EFV non subiscono modificazioni. Si verifica una marcata riduzione dei livelli plasmatici di metadone (52%) per cui è spesso necessario un aggiustamento posologico del metadone. Se possibile clinicamente, non raccomandare l'associazione EFV+metadone.
ETRAVIRINA	Non segnalate significative interazioni.
IP	
INDINAVIR	Non segnalate significative interazioni.
SAQUINAVIR	Non interazioni significative se somministrato da solo. Quando associato a RTV si verifica una diminuzione del 19% dei livelli plasmatici di metadone.
NELFINAVIR	Diminuisce l'AUC del metadone del 40%
AMPRENAVIR	I livelli plasmatici di APV sono ridotti del 30%;non sono necessari aggiustamenti posologici. Si verifica un lieve decremento dei livelli plasmatici di metadone (13%); non sono necessari aggiustamenti posologici.
FOSAMPRENAVIR	Interazioni presumibilmente simili all'APV.
ATAZANAVIR	Non segnalate significative interazioni. Quando associato a RTV diminuisce i livelli plasmatici di metadone (16-18% dell'AUC)
LOPINAVIR/RTV	I livelli plasmatici di LPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione dal 26% all'53% dei livelli plasmatici di metadone. Può rendersi necessario un aggiustamento della posologia del metadone per evitare crisi d'astinenza.
TIPRANAVIR	I livelli plasmatici di TPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione del 48% dei livelli plasmatici di metadone. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia del metadone.
ANTAGONISTI CCR5	Non sono state ancora studiate le interazioni con metadone
INIBITORI INTEGRASI	Raltegravir non modifica i livelli plasmatici di metadone

Tabella 4 - Confronto tra le interazioni tra farmaci antiretrovirali e metadone e buprenorfina

NRTI	metadone	buprenorfina	note
abacavir (ABC)	▲	?	
didanosina (ddI)	▲	▲	solo con capsule <i>enteric coated</i>
emtricitabina (FTC)	?	?	
lamivudina (3TC)	▲	▲	
stavudina (d4T)	▲	?	
tenofovir (TDF)	▲	▲	
zidovudina (ZDV)	▲	▲	metadone ↑ZVD: monitorare possibile ↑ della tossicità da ZDV

NNRTI	metadone	buprenorfina	note
efavirenz (EFV)	■	■	aggiustamento posologico necessario solo con metadone
nevirapina (NVP)	■	▲	aggiustamento posologico necessario con metadone
etravirina (ETV)	▲	?	utilizzato solo il dosaggio 100 mg bid

IP	metadone	buprenorfina	note
amprenavir (AMP)	■	?	segnalati quadri astinenziali di lieve entità
atazanavir (ATV)	▲	■	possibile sedazione: raccomandato monitoraggio
darunavir (DRV)	■	?	possibile sindrome astinenziale da oppioidi
fosamprenavir (fAMP)	■	?	verosimilmente stesse interazioni di AMP
indinavir (IDV)	▲	?	
lopinavir/r (LPV/r)	■	▲	talora necessario ↑ posologico di metadone
nelfinavir (NFV)	■	▲	rari casi di sindr. astinenziale: raccomandato monitoraggio
ritonavir (RTV)	▲	▲	
saquinavir (SQV)	▲	?	
tipranavir (TPV)	■	■	possibile sindr. astinenziale da oppioidi: da valutare ↑ posologico di metadone ↓nor-buprenorfina TPV potrebbe essere meno efficace somministrato con buprenorfina

ANTI-CCR5	metadone	buprenorfina	note
maraviroc (MVC)	?	?	

Inibitori della FUSIONE	metadone	buprenorfina	note
enfuvirtide (T20)	?	?	

Inibitori dell'INTEGRASI	metadone	buprenorfina	note
raltegravir (RAL)	?	?	una sola segnalazione di mancata influenza su metadone

DETEZIONE

A partire dalla seconda metà degli anni ottanta, sono numerose le segnalazioni sull'elevata diffusione di HIV nelle comunità penitenziarie di tutti i paesi del mondo [1], riconducibile alle particolari tipologie socio-comportamentali più rappresentate fra le persone detenute [2, 3].

In America, Africa ed Europa la prevalenza dell'infezione da HIV è compresa tra il 2% ed il 7% [4-9]. Nell'est Europa ed in Asia sono segnalate prevalenze dal 2% al 50% [9, 10]. I dati del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria (D.A.P.), verosimilmente sottostimati per il basso tasso di esecuzione dei test HIV in carcere (29% al 30/06/2009) [11, 12], indicano che nei 207 Istituti del Sistema Penitenziario Italiano, sui 63.630 presenti alla stessa data, gli HIV positivi erano il 2% rispetto al 0.5% della popolazione generale.

Quando il tasso di esecuzione del test è superiore al 80%, come avvenuto in uno studio del 2005 condotto in Istituti in cui era ristretto il 14,6% della popolazione detenuta nazionale, la sieroprevalenza per anti-HIV era del 7,5% rispetto al 2,2% ufficiale relativo allo stesso periodo [8]. Sempre dai dati del D.A.P. emerge che i detenuti con diagnosi di AIDS sono aumentati da 1,6% del 31/12/1990, al 11,9% del 31/12/2001, per poi ridiscendere fino al 6,4% del 31/12/2009 [12]. I nuovi casi di AIDS notificati sono invece diminuiti da 280 (1993) a 66 (2006), con un rapporto stabile, intorno al 7-8%, rispetto ai sieropositivi noti [8].

L'incidenza di nuove infezioni da HIV in uno studio britannico longitudinale, è stata del 0,41% per anno di prigione [16]. Studi d'incidenza con test volontari all'ingresso ed al momento dell'uscita dal carcere condotti dai *Centers for Diseases Control and prevention* (CDC) nel 2009 hanno indicato un tasso del 1,9% anno, con principale fattore di rischio la trasmissione sessuale [17] ed uso di droghe e tatuaggi che incidono in modo più trascurabile [18].

Pochi, sono gli studi epidemiologici rivolti alla prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione detenuta femminile [19,20] in cui emergono fattori di rischio e comportamenti differenti rispetto alla popolazione detenuta maschile [21]. La tossicodipendenza rimane un fattore di rischio indipendente tra uomini e donne per il riscontro di infezione da HIV, mentre la trasmissione per via sessuale è maggiormente indicata come fattore di rischio dalla popolazione detenuta femminile.

La disponibilità della terapia antiretrovirale negli Istituti Penitenziari ha oggi condotto ad una drastica riduzione delle nuove diagnosi di AIDS e delle morti correlate, sia in Italia sia in altri paesi. L'assunzione delle terapie antiretrovirali sembra ancora oggi più bassa nei pazienti detenuti rispetto a quelli liberi, anche se uno studio sulla circolazione di ceppi HIV resistenti in detenuti "naive" per farmaci antivirali ha dimostrato una prevalenza di mutazioni equivalente a quella rilevabile in pazienti liberi della stessa area geografica [24].

Le difficoltà di assunzione della terapia antiretrovirale in carcere, riportate in nord America ed Europa, sono rappresentate principalmente da problemi di scarsa aderenza [25]. Inoltre la continuità terapeutica è ostacolata, almeno in Italia, da trasferimenti da un Istituto Penitenziario all'altro e dalla liberazione dei detenuti HIV positivi che spesso non si rivolgono, dopo la liberazione, alle strutture sanitarie esterne [26].

Numerose segnalazioni, eseguite sia in Italia [27] sia negli Stati Uniti [28], hanno inequivocabilmente dimostrato il significativo vantaggio della terapia direttamente osservata (DOT) rispetto alle schedule di auto-somministrazione. I dati della letteratura indicano che l'incremento di HIV-RNA soppresso è > 20% con la DOT sia in controlli intramurari sia in controlli liberi attendibili, rendendo tale strategia particolarmente raccomandabile in tale ambito. Questa opzione appare uno strumento particolarmente valido soprattutto se associato ad uno specifico programma

di *counselling* ed educazione sanitaria, finalizzato a restituire al termine della detenzione alla comunità libera pazienti consapevoli e convinti delle terapie che assumono.

Per tutti questi motivi, negli Istituti Penitenziari italiani appare necessario:

- *Fornire ai detenuti conosciuti sieropositivi livelli diagnostici non inferiori a quelli offerti esternamente [AI];*
- *Offrire terapie ARV a tutti coloro che ne necessitano secondo le linee guida nazionali ed internazionali [AI];*
- *Garantire a tutti i pazienti in terapia la distribuzione dei farmaci agli orari prescritti ed i controlli ematochimici, virologici ed immunologici ai tempi richiesti [AI];*
- *Garantire un costante rapporto medico-paziente, con counselling specialistico continuativo teso al miglioramento dell'adesione alle terapie [AII];*
- *Garantire la continuità terapeutica sia ai detenuti in entrata che a quelli in uscita ovvero in trasferimento verso altri Istituti [AIII].*

Inoltre, in considerazione dell'avvenuta presa in carico della Sanità Penitenziaria da parte del S.S.N., appare anche indispensabile rendere possibile il raggiungimento dei suddetti obiettivi tramite:

- *Un'adeguata formazione per tutto il personale penitenziario che gravita nell'area sanitaria, inclusi Agenti di Polizia Penitenziaria, Educatori e Volontari [AIII];*
- *Adeguate campagne di prevenzione vaccinale per tutto il personale [AI];*
- *Interventi di educazione sanitaria rivolti alla popolazione detenuta, per prevenire e ridurre i rischi di acquisizione delle malattie virali croniche e trasmissibili in tale ambito, privilegiando possibilmente la trasmissione delle informazioni "tra pari" ed utilizzando, ove necessario, l'impiego di mediatori culturali adeguatamente ed appositamente formati [AIII].*

GRAVIDANZA

Questo documento esamina unicamente gli aspetti particolari legati all'uso della terapia antiretrovirale in gravidanza. Si prega di riferirsi al documento integrale collegato per quanto attiene alla gestione della gravidanza nelle donne con HIV e alla prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV.

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

La terapia antiretrovirale agisce riducendo la carica virale materna *prepartum* e al parto e quindi l'esposizione neonatale al virus. Per i farmaci in grado di raggiungere il neonato attraverso la barriera placentare la terapia antiretrovirale determina inoltre una profilassi che può essere definita "pre-esposizione" in relazione all'esposizione del neonato in occasione del parto, che si verifica sia attraverso possibili microtrasfusioni madre-neonato legate alle contrazioni uterine durante il travaglio e il parto, sia alla esposizione diretta al virus durante i contatti con il sangue materno durante il parto.

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto la terapia antiretrovirale è risultata ridurre il rischio di trasmissione anche in presenza di livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto. Per questi motivi, in gravidanza si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile.

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna *ante partum* ed *intrapartum* e sulla profilassi antiretrovirale al neonato. Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4 e di HIV-RNA. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia *ante partum* o quella *intrapartum*, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico.

Scenari terapeutici principali

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione materna alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione. Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile.

Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale.

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione. E' quindi particolarmente importante mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione

all'inizio della gravidanza e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza.

Fallimento terapeutico

In presenza di fallimento terapeutico virologico occorre modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata allo scopo di garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. A questo scopo è fortemente raccomandato lo svolgimento di un test di resistenza per guidare la scelta del trattamento.

Svolgimento del test di resistenza

L'utilizzo del test di resistenza segue anche in caso di gravidanza le direttive generali riguardanti l'adulto: l'esecuzione di un test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato. L'esecuzione del test dovrebbe essere tempestiva, e l'epoca ottimale per l'inquadramento delle resistenze ai fini della definizione del trattamento in gravidanza è quella preconcezionale.

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

In generale, non è raccomandato eseguire un monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco (TDM) in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma andrebbe considerato in situazioni particolari (es. patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, farmaci o regimi particolari richiesti da indicazione materna per i quali non si dispone di dati in corso di gravidanza, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, necessità di definire precisamente i livelli in relazione alla presenza di resistenza, ecc.). Si prega di riferirsi anche alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

Idealmente, il regime in atto al concepimento dovrebbe essere stato selezionato in epoca preconcezionale secondo criteri che ne assicurino la sicurezza d'uso in gravidanza, in maniera tale che non sia necessario modificarlo o interromperlo nelle prime settimane di gestazione per motivi di sicurezza. Nella prescrizione alle donne in età fertile di farmaci potenzialmente teratogeni (es. efavirenz) o di altri regimi o farmaci caratterizzati da un profilo di tossicità che determina un potenziale rischio aggiuntivo di tossicità in gravidanza (es. acidosi lattica, epatotossicità, diabete), occorre considerare la possibilità di una gravidanza non pianificata. Nelle donne in trattamento antiretrovirale in cui insorga una gravidanza non pianificata, il regime andrà rivalutato il più precocemente possibile in funzione della sua sicurezza d'uso in gravidanza.

Terapia antiretrovirale in donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza: scelta del regime

Qualora esista indicazione materna al trattamento, il trattamento andrà iniziato il prima possibile, anche dal primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione di farmaci che abbia i migliori presupposti di sicurezza in gravidanza. Qualora l'indicazione al trattamento sia costituita dalla sola profilassi della trasmissione verticale, è possibile considerare e discutere con la donna l'inizio del trattamento dopo il primo trimestre, ma occorre considerare che in assenza di trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni *ante partum*.

Epoca di inizio del trattamento

Non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, indicare un'epoca ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione personale al trattamento, ma l'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza, anche considerando la possibilità che la durata della gravidanza sia ridotta per l'insorgenza di parto pretermine.

Potenza del regime

In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti. Nel caso di donne che presentano carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti. Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale.

Interruzione del trattamento

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave. Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI, analoghi non nucleosidici), è raccomandabile, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti, sospendere per primi questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI. Orientativamente, una prosecuzione degli altri farmaci per almeno 7 giorni può essere considerata sufficiente, ma esiste una notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione.

Sebbene i dati sull'argomento siano limitati, occorre considerare che lo svolgimento di interruzioni del trattamento in gravidanza, soprattutto se prolungate e se svolte dopo il primo trimestre, potrebbe favorire una incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, e indirettamente, aumentare il rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione.

Situazioni terapeutiche particolari

Nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, può essere più sicuro iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento.

Nelle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un'occasione di una precedente gravidanza potrebbero essersi selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto.

In caso di coinfezione da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza e la ribavirina è controindicata. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di NRTI attivi sia su HIV sia su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel *postpartum*, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel *postpartum*. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento.

Terapia aggiuntiva intrapartum

La somministrazione di zidovudina *ev intrapartum* in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandabile, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato capacità di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale. La somministrazione *ev. intrapartum* potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione. E' invece incerto se la sua somministrazione possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto. All'inizio della somministrazione *ev* la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione *antepartum* secondo gli orari previsti, per quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina *ev*.

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre. Nonostante queste osservazioni, e sempre considerando oltre al rischio di favorire fenomeni di resistenza la assenza di evidenze cliniche, la nevirapina in dose singola potrebbe essere considerata in associazione ad un regime HAART in situazioni di presentazione tardiva con parto imminente e carica virale plasmatica significativamente elevata, laddove si ritenga, anche in funzione della presenza di condizioni come prematurità importante, che i benefici attesi nel fornire al neonato una copertura maggiore attraverso l'associazione ad un regime HAART di questo farmaco a rapido passaggio placentare e lunga durata di azione possano superare i rischi relativi allo sviluppo di resistenza.

Considerazioni sul rapporto rischio-beneficio e sulla sicurezza d'uso di farmaci antiretrovirali particolari in gravidanza

Analoghi Nucleosidici (NRTI)

Zidovudina	E' stato il primo farmaco con dimostrata efficacia nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV, e la sua inclusione in un regime da iniziare in gravidanza è consigliabile, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente nel regime in atto al concepimento, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità o resistenza, la sua prosecuzione è consigliata.
-------------------	---

Lamivudina	Come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, con buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza.
Emtricitabina	Considerato fra gli NRTI una scelta alternativa rispetto alla lamivudina per la quale si hanno più ampie informazioni.
Didanosina	I dati dell' <i>Antiretroviral Pregnancy Registry</i> (APR, che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), avevano indicato in anni passati fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un lieve aumento di neonati con difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern particolare di difetti. Sulla base dell'attuale percentuale di difetti congeniti in neonati con esposizione alla didanosina nel primo trimestre nell'APR (4.6%), e della mancata evidenza di un pattern di difetti, tale aumento non è stato considerato rappresentare un reale segnale di un aumentato rischio malformativo.
Tenofovir	I dati disponibili sulla sicurezza d'uso in gravidanza sono ancora limitati, ed esistono preoccupazioni relative a potenziali effetti sulla formazione di osso nel feto e sulla potenziale nefrotossicità in gravidanza. Il farmaco rientra fra quelli da utilizzare in circostanze speciali secondo le linee guida americane 2009. Il rapporto rischio-beneficio per l'uso in gravidanza può risultare favorevole nelle donne con coinfezione da HBV che necessitano di trattamento per HIV o per HBV, in associazione a nucleosidi attivi sull'HBV (in prima scelta con lamivudina, o alternativamente con emtricitabina). Qualora impiegato, è essenziale un monitoraggio della funzionalità renale.
Abacavir	Considerare se iniziato in gravidanza il possibile rischio di reazioni da ipersensibilità in soggetti predisposti su base genetica (HLA-B*5701).

Analoghi Non Nucleosidici (NNRTI)

Efavirenz	Il suo uso deve essere evitato nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle a rischio di gravidanza per la mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati, e durante il primo trimestre di gravidanza. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui rischi connessi al suo uso in gravidanza. Se la gravidanza viene identificata precocemente, si raccomanda una precoce sostituzione nel primo trimestre di efavirenz con altri farmaci considerati più sicuri in gravidanza.
Nevirapina	Nel valutare il rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza, esistono informazioni non del tutto univoche, soprattutto in relazione al rischio generale di epatotossicità e/o rash e alla possibilità che questo rischio sia più elevato ad alti livelli di CD4+. In donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4+ superiori alle 250 cellule/ μ L è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza <i>rash</i> associato, anche pericolosa per la vita o fatale. Questo aumentato rischio di epatotossicità in presenza di CD4+ >250 cellule/ μ L non è stato riscontrato in tutti gli studi su donne HIV-positivo in gravidanza, e dati recenti da coorti multicentriche non hanno confermato la presenza di un aumentato rischio di epatotossicità in gravidanza fra le donne che ricevevano NVP rispetto a quelle che ricevevano altra ART, indicando però che le donne con HIV in gravidanza che ricevevano ART erano a rischio significativamente più elevato di epatotossicità rispetto a donne non gravide. Sebbene i dati siano controversi, occorre considerare nella valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso di nevirapina in gravidanza, che è possibile che ci sia un aumentato rischio di epatotossicità anche grave in donne con livelli di CD4 superiori a 250/mm ³ , particolarmente se iniziano la nevirapina in gravidanza, e che la gravidanza di per se aumenta il rischio di sviluppare epatotossicità in corso di trattamento antiretrovirale.
Etravirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori della Proteasi (IP)

Lopinavir/r	Il lopinavir è fra i vari inibitori della proteasi, quello per cui sono disponibili maggiori informazioni, che complessivamente delineano un favorevole bilancio fra potenza e sicurezza di uso in gravidanza.
Nelfinavir	Il farmaco è stato fino al 2007 uno degli inibitori della proteasi di più comune utilizzo, dimostrando un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Fra il 2007 ed il 2008 è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità. Per l'uso in gravidanza, occorre considerare che in studi clinici nell'adulto al di fuori della gravidanza il suo uso in regimi di combinazione è apparso caratterizzato da tassi di risposta inferiore a quelli ottenibili con regimi basati su LPV/r.

Atazanavir e Indinavir	Le principali preoccupazioni riguardano la possibilità che la sua somministrazione porti ad un aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato. Peraltro per entrambi i farmaci il passaggio transplacentare è limitato e la rilevanza clinica di questo effetto è incerta.
Fosamprenavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Tipranavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Darunavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori HIV di altre classi

Raltegravir	Sebbene non esistano informazioni sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza, il farmaco, per le sue caratteristiche di rapida dinamica di abbattimento della carica virale, potrebbe essere potenzialmente utile in situazioni di alta carica virale al termine di gravidanza, laddove è necessario ridurre rapidamente la viremia in prossimità del parto.
Maraviroc	Non esistono informazioni sul suo uso in gravidanza.
Enfuvirtide	Esistono limitate informazioni sul suo uso in gravidanza. Il farmaco non appare in grado di attraversare la placenta ed è stato recentemente usato in casi sporadici al termine di gravidanza per ridurre la carica virale in prossimità del parto, soprattutto in presenza di virus multiresistente; tuttavia, non sempre è apparso in grado di prevenire la trasmissione.

Bibliografia di riferimento

Per la bibliografia si rimanda al documento collegato *HIV e gravidanza*

SEZIONE 5

Situazioni a cui porre particolare attenzione

TRAPIANTI

Selezione dei pazienti con infezione da HIV e con malattia organo-specifica terminale da sottoporre a trapianto di organo-solido (fegato, rene, pancreas, cuore, polmone) da donatore cadavere

Screening e monitoraggio presso il centro inviante [AII] [1]

Tutti i pazienti con infezione da HIV e possibile malattia organo-specifica terminale dovrebbero essere regolarmente e opportunamente monitorizzati presso il loro centro clinico (centro inviante) per la presenza sia di *indicazioni trapiantologiche* consistenti sia dei *requisiti di idoneità* indispensabili per la procedura.

Nell'ambito dei *requisiti di idoneità* sono da intendersi:

- i requisiti *standard* che tutti i pazienti con malattia organo specifica terminale devono rispettare per essere sottoposti a trapianto (es.: tipo e grado di insufficienza d'organo, condizioni generali, tipologia di comorbidità, ecc.);
- i requisiti *specifici* richiesti dal Protocollo Nazionale di Trapianto in HIV (PNT-HIV).

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

Questa indicazione trova il suo indispensabile presupposto nella necessità da parte degli operatori del centro inviante di garantire l'applicazione dei protocolli gestionali e degli algoritmi diagnostici (es.: *Child-Pugh* e *MELD scores*) ritenuti indispensabili per inquadrare adeguatamente un paziente HIV con possibile malattia organo-specifica terminale. Laddove se ne evidenziasse carenza o inadeguatezza dovrebbe essere compito del Responsabile del Centro organizzare l'opportuna formazione dei propri Collaboratori, oppure individuare altro centro di riferimento (al limite, lo stesso centro trapianti) cui demandare tale attività di screening e monitoraggio.

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

CRITERI GENERALI
<ul style="list-style-type: none">- Completa e comprovata astinenza da alcol e altre sostanze di abuso da almeno 6 mesi (l'uso di metadone non controindica il trapianto di qualunque organo)- Stabilità psicologica- Stabilità socio-familiare- Assenza di gravidanza in atto- Accurata anamnesi delle comorbidità- Piena compliance- Pregressi interventi chirurgici
CRITERI ORGANO-CORRELATI
<ul style="list-style-type: none">- A seconda del tipo di organo (ad esempio <i>CTP score</i> e <i>MELD score</i> nel caso del fegato, ecc.)
CRITERI HIV-CORRELATI
<ul style="list-style-type: none">- Anamnesi malattie HIV-correlate- Conta linfociti CD4+- Viremia HIV- Genotipizzazione HIV- Storia terapeutica (per HAART)

Tabella 2 - Criteri aggiuntivi di inclusione per il trapianto di organo solido (fegato) secondo il relativo Protocollo Nazionale HIV del CNT

<p>La perdita di uno o più criteri di inclusione determina l'uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none">1. Infezione da HIV documentata2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente > 100 cellule/μL4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche "AIDS defining" con conta dei linfociti CD4+ >100 cellule/μL, stabile da almeno 6 mesi e HIV- RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purché presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico5. 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 terapeutico6. Aderenza al trattamento antiretrovirale e alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata7. I pazienti saranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4+ e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa

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

<ul style="list-style-type: none">- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente \geq 200 cellule/μL- Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4+ \geq 200 cellule/μL, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista
--

Tabella 3 - Criteri aggiuntivi di esclusione per il trapianto di organo solido (fegato, rene, pancreas, cuore, polmone) secondo il relativo Protocollo Nazionale HIV del CNT

<ol style="list-style-type: none">1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da <i>Mycobacterium abscessus</i>, ecc.)3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con assenza di recidive documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

Riferimento del paziente al centro trapianti-HIV [AII]

In caso di attenta osservanza delle indicazioni fornite in precedenza, il paziente con indicazione trapiantologica accertata o dubitativa dovrebbe essere *tempestivamente* riferito a uno dei centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV. L'elenco di tali Istituzioni e la relativa attività in termini di arruolamenti, procedure espletate e risultati, sono regolarmente monitorati dal CNT con periodico aggiornamento dei dati nelle sedi preposte.

E' soltanto grazie al riferimento del paziente al centro trapianti secondo il timing più appropriato che si offrono al paziente (e anche al "sistema" nel suo complesso) sufficienti garanzie di tempestività e appropriatezza nell'immissione in lista, e quindi maggiori probabilità di successo, sia in termini di percentuale di pazienti listati sottoposti alla procedura trapiantologica che di sopravvivenza di organo e paziente nella fase post-trapianto. Al momento di editare le presenti linee

guida i Centri trapianto attivamente reclutanti i candidati HIV (per organo da trapiantare) sono elencati nel relativo allegato.

Definizione e ripresa/istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (HAART) in concomitanza con la terapia immunosoppressiva (IS) nella fase post-trapianto.

Definizione di uno schema di HAART efficace per il post-trapianto [BII]

Come chiaramente specificato dal PTN-HIV, tutti i pazienti ritenuti eleggibili secondo i criteri standard (ovvero i medesimi criteri utilizzati nella comune pratica clinica per il paziente non-HIV) per essere trapiantati in ambito di protocollo devono presentare una situazione immunovirologica adeguata; in caso di pazienti mai trattati con HAART, tutte le opzioni terapeutiche anti-HIV sono potenzialmente praticabili nel post-trapianto; nel caso di pazienti in trattamento o pre-trattati, sulla scorta dell'anamnesi farmacologica e del profilo di resistenza e ancora nella fase di valutazione della candidatura, è indispensabile dimostrare la presenza di *almeno un'opzione* di HAART ragionevolmente efficace da impiegare nel post-trapianto. In assenza di questi indispensabili pre-requisiti, il paziente HIV *non* dovrebbe essere sottoposto a trapianto di organo-solido.

Il confronto degli studi sul trapianto di organo solido nel paziente HIV prima e dopo l'adozione degli schemi di HAART, evidenzia chiaramente il vantaggio di sopravvivenza offerto dalla terapia antiretrovirale nella fase post-trapianto [2]. L'incremento di sopravvivenza garantito dalla HAART è unanimemente ritenuto indispensabile per candidare un paziente con infezione da HIV a trapianto di organo-solido; in caso contrario, il beneficio offerto dal trapianto non risulterebbe accettabile, se confrontato con quello del paziente non-HIV. Va infatti opportunamente specificato che in ambito trapiantologico i pazienti competono fra loro per l'allocazione di una risorsa estremamente limitata e chiaramente insufficiente per tutti i potenziali candidati.

Ripresa/istituzione di HAART con particolare riferimento alle potenziali interazioni farmacologiche e al ruolo del TDM [AII] [3]

Tutti i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido dovrebbero riprendere o iniziare uno schema di HAART ragionevolmente efficace nella prima fase post-trapianto, in presenza di condizioni di sicurezza, e comunque entro le prime 2-4 settimane post-trapianto. La terapia dovrebbe essere definita secondo lo standard in uso per il paziente HIV (es.: dati anamnestici, resistenze, caratteristiche del paziente ecc.), ma anche e soprattutto tenendo debito conto delle potenziali interazioni farmacologiche con il resto della terapia, in primis gli IS, che assumono in questo contesto il ruolo di trattamento salvavita cui va data assoluta priorità. In questo contesto assume un ruolo fondamentale il monitoraggio delle concentrazioni degli IS (in particolare degli inibitori delle calcineurine e degli inibitori del *mammalian target of rapamycin* – mTOR, quali rapamicina e everolimus). Al momento di iniziare o ripristinare HAART, soprattutto in presenza di inibitori delle proteasi, la concentrazione degli immunosoppressori dovrà essere strettamente monitorata e il relativo dosaggio conseguentemente e perfettamente adeguato. Mentre il ruolo del TDM nel monitoraggio farmacologico puntuale dell'esposizione del paziente agli IS è fuori discussione, le influenze di IS su HAART non sembrano tali da consigliare routinariamente il TDM nel monitoraggio dell'esposizione del paziente ai farmaci antiretrovirali. L'argomento è attualmente oggetto di studio, e sono certamente da incoraggiare iniziative scientifiche multi-istituzionali che meglio lo definiscano. Le interazioni note e documentate fra HAART e IS rappresentano un argomento specialistico che esula dagli scopi delle presenti linee guida. Per la gestione di tale problematica, si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni, oltre che alle linee guida *dell'American Society of Transplantation* [4].

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

La prevenzione primaria attraverso una riduzione delle esposizioni o dei comportamenti a rischio costituisce la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV.

L'impiego di una terapia antiretrovirale (ARV) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV (profilassi post-esposizione, PPE) è una misura consolidata di prevenzione del rischio di trasmissione occupazionale in ambiente sanitario e ampiamente utilizzata in caso di esposizione non occupazionale, soprattutto nella prevenzione della trasmissione sessuale.

La PPE è parte integrante della gestione delle esposizioni occupazionali a rischio di infezione da patogeni trasmessi con il sangue e delle esposizioni a rischio di malattie a trasmissione sessuale. Si rimanda pertanto agli specifici protocolli clinico-assistenziali per tutto quanto esula dagli scopi del presente documento.

Razionale ed evidenze

L'impiego della PPE contro l'infezione da HIV è basato sulla plausibilità biologica. Dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa. Queste migrano ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, sviluppando un'infezione sistemica. Questo periodo di latenza nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la PPE, utilizzando farmaci ARV che bloccano la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, prevenendo in tal modo lo stabilirsi dell'infezione cronica [1].

Le prove disponibili a supporto della possibile efficacia della PPE sono essenzialmente derivate da esperimenti su animali, da uno studio caso-controllo condotto in era pre-HAART in ambito occupazionale utilizzando la sola zidovudina, criticato per importanti distorsioni, e da studi osservazionali, peraltro giudicati di debole qualità, in soggetti esposti per via sessuale. Casi di fallimento sono stati segnalati sia per la PPE occupazionale sia per quella "sessuale" [2-17].

Sono considerate ulteriori evidenze indirette di possibile efficacia della PPE, i risultati degli studi clinici, anche randomizzati, condotti nell'ambito della prevenzione dell'infezione pre-perinatale di HIV [18-19].

Le evidenze disponibili, sopra riportate, indicano che la PPE può essere tanto più efficace quanto prima iniziata, perde di efficacia quando siano trascorse più di 48 ore dall'esposizione, e deve essere protratta per almeno 4 settimane.

La maggior parte delle esposizioni non determina la trasmissione di HIV ed il rischio in seguito ad una singola esposizione è in media dello 0,3-0,5 %: alcune circostanze o fattori determinano un aumentato rischio di trasmissione, altre lo riducono (Tabelle 1 e 2) [2, 20-26].

La probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali. Recentemente, la Commissione Federale Svizzera per l'HIV ha affermato, in altro contesto rispetto a quello della PPE, che le persone con carica virale plasmatica non dosabile da almeno 6 mesi e non affette da altre infezioni sessualmente trasmesse (IST) non trasmettono il virus [27]. Comunque i risultati degli studi disponibili a riguardo sono in parte contrastanti e non sembrano aver individuato un limite certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile. Inoltre, anche nei casi di soppressione virale al di sotto della soglia di rilevazione, una pur bassa replicazione virale persiste, può essere evidenziato virus integrato nel DNA cellulare e possono verificarsi fasi di maggiore carica virale, spontanee o in associazione con infezioni concomitanti [23,28, 29]. La carica virale nelle secrezioni genitali non

corrisponde necessariamente a quella ematica e i diversi ARV si concentrano diversamente in tali compartimenti [7]. Quanto questo incida sulla effettiva contagiosità del paziente in trattamento o nel ridurre la probabilità di trasmissione utilizzando questi farmaci per la PPE non è però dimostrato [23].

Per quanto riguarda tollerabilità e tossicità della PPE è invece disponibile un maggior numero di studi osservazionali, dati di registri, serie e segnalazioni di casi. Nei primi studi, effetti collaterali erano riscontrabili nel 50% circa dei trattati e causa di interruzione prematura della PPE nel 20-30% dei casi. La tossicità, usualmente ad esordio precoce (mediana: 3-4 giorni) e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, malessere e astenia, e cefalea. L'incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione è stata stimata in circa lo 0.7% [11, 30-31]. La frequenza e la gravità degli effetti collaterali dipendono dal regime utilizzato, e farmaci di ultima generazione o più recenti combinazioni hanno dimostrato una minore tossicità anche nei regimi di PPE [32-39]. Molti effetti collaterali possono peraltro essere controllati con adeguati farmaci sintomatici. Alcuni ARV determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità di danni importanti e irreversibili appare però minima [40].

Non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine derivante dall'uso dei farmaci ARV in soggetti non infetti per un periodo di 4 settimane.

La resistenza del ceppo della fonte agli ARV è stata documentata in studi di prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali ed è risultata associata a fallimento della PPE [41]. Circa lo sviluppo di resistenze per i soggetti che assumono PPE, non è stata finora dimostrata alcuna associazione significativa [42].

Secondo diversi modelli di valutazione economica disponibili, la costo-efficacia della PPE dipende dal contesto in cui viene impiegata, risultando costo-efficace solo nei casi a rischio più elevato di infezione per la modalità di esposizione ad elevata probabilità di trasmissione e/o perché la fonte è nota come infetta; un'offerta più ampia della PPE post-esposizione sessuale comporterebbe un investimento di fondi ingiustificato [11, 43-48].

L'accesso alla PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere associato ad una diminuzione degli stessi, verosimilmente correlata con i ripetuti interventi di counselling associati alla gestione della PPE e al *follow-up* clinico e sierologico. Soprattutto nei casi di esposizione sessuale si consiglia pertanto di fornire all'esposto una scorta iniziale di farmaci (prima settimana); in occasione delle successive visite potranno essere forniti i farmaci necessari a completare la PPE, nonché valutare l'aderenza e gestire eventuali effetti collaterali, anche al fine del completamento del trattamento e del *follow-up* previsto. Nel percorso di *counselling* va ribadita l'importanza di astenersi da pratiche sessuali non sicure e che la PPE non è la pillola del giorno dopo, non va considerata misura di prevenzione e non è infallibile; particolare attenzione dovrà essere posta a riguardo in caso di ricorso "ripetuto" [49-52].

Sulla base delle evidenze disponibili, nella maggior parte dei paesi dotati di risorse economiche sono state elaborate raccomandazioni per il ricorso alla PPE in larga parte basate sulla opinione di esperti (Tabella 3).

L'offerta della PPE potrà vedere coinvolti in particolare i servizi di medicina preventiva per il personale, i centri di *counselling* ed esecuzione del test, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso, i SERT e i medici di medicina generale. La specificità e complessità dell'argomento rendono raccomandabile che la PPE sia gestita presso i centri di malattie infettive o comunque da medici con elevata esperienza di valutazione del rischio

di infezione da HIV, assistenza ai pazienti e utilizzo degli ARV. Per tali motivi le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno stilare uno protocollo di gestione e, in caso, di riferimento ad altra struttura al fine di assicurare entro il tempo raccomandato la valutazione del rischio, incluso il test alla fonte [53], l'eventuale somministrazione della PPE e la successiva adeguata gestione clinica degli esposti da parte di esperti.

Indicazioni per la profilassi post-esposizione

- La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48 [AII].
- I soggetti esposti che hanno iniziato la PPE dovranno essere comunque valutati da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio [AIII].
- Nei casi in cui lo stato sierologico per HIV della fonte non sia noto e la fonte sia disponibile, va condotta un'indagine epidemiologica mirata e comunque effettuato l'esame sierologico, previo consenso; il risultato deve essere disponibile rapidamente, eventualmente ricorrendo a test rapidi [AIII].
- Nel caso in cui questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita per rivalutare il rischio, acquisito il risultato del test [AIII].
- Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto [AIII].
- Sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari ai fini dell'accertamento dell'infezione [AII].
- L'esecuzione ad hoc dei test per la determinazione della resistenza agli ARV non è raccomandata [AIII].
- Durante l'iniziale *counselling* dell'esposto vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione e favorire la decisione consapevole di accettare o rifiutare l'offerta della PPE (Tabelle 1 e 2) [AIII].

Raccomandazioni per l'offerta della PPE

A) ESPOSIZIONI OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	Paziente fonte
Puntura con ago usato in vena o arteria Lesione profonda con ago o tagliente solido visibilmente contaminato da sangue	HIV+* oppure HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro) oppure che rifiuta di sottoporsi alla sierologia per HIV
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor Esposizione a materiale ad elevata concentrazione virale (p. es. colture, sospensioni concentrate di virus) con qualsiasi modalità	HIV+*
*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi. In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.	

B) ESPOSIZIONI NON OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	Paziente fonte
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo con eiaculazione interna	HIV+* oppure 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) oppure Sierologia per HIV non nota in soggetto con comportamenti ad alto rischio oppure in caso di violenza sessuale
Rapporto anale o vaginale insertivo senza protezione o con protezione inefficace	HIV+*
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo senza eiaculazione interna senza protezione	HIV+* oppure in caso di violenza sessuale
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di droga	A prescindere dallo stato sierologico della fonte
<p>* Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi; aumentato se si verificano traumi (es. traumatismi in seguito a violenza), se c'è presenza di sangue o IST in atto soprattutto se con malattia ulcerativa</p> <p>In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.</p>	

Esami di base e controlli

- L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV; test per altre patologie (esposizioni occupazionali o parenterali: epatite B e C; esposizioni sessuali: epatite A, B, C, lue, altre IST) come appropriato; è consigliabile prelevare un campione di sangue e conservarlo per eventuali accertamenti successivi [AIII].
- La PPE non dovrebbe essere somministrata a chi rifiuta l'esecuzione del test sierologico iniziale [AIII].
- L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β -HCG [AIII].
- L'esposto deve essere sottoposto a valutazione clinica da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza [AIII].
- Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile [BIII].
- Un controllo clinico deve essere effettuato al termine della PPE, completata o meno, e al termine del follow-up sierologico [AIII].
- I controlli sierologici per HIV devono essere effettuati a 3 mesi dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 6 mesi dal termine della PPE se viene utilizzato un test anticorpale [AI].

- Il periodo di follow-up per la valutazione sierologica va esteso a 12 mesi in caso di esposizione a fonte coinfecta HIV-HCV [AIII].
- L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto [AII].
- Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto [AII].
- Ogni occasione di contatto dell'esposto con la struttura deve essere utilizzata per rinforzare i messaggi preventivi [AIII].

Regimi di profilassi

- La PPE va intrapresa con un regime di combinazione a tre farmaci [AIII].
- La PPE va proseguita per 28 giorni [AIII].
- In caso di fonte HIV positiva la scelta dei farmaci deve essere guidata dal profilo di resistenza risultante dal genotipo, se disponibile, o dall'anamnesi farmacologica [AII].
- Nella scelta dei farmaci vanno tenute in considerazione l'anamnesi patologica dell'esposto ed eventuali interazioni con altri farmaci [AIII].
- Qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni, inclusi eventuali nuovi farmaci che si rendano disponibili in futuro [AIII].
- La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, per la grave tossicità nei soggetti immunocompetenti. L'uso della stavudina e dell'abacavir è da riservare solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide, per la possibilità di reazioni gravi [AII].
- La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità), stavudina e didanosina (acidosi lattica), indinavir (iperbilirubinemia in prossimità del parto) [AII].

REGIMI	
Regime consigliato	2 N(t)RTI + IP/r
Regime alternativo *	2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'Integrasi)
* soprattutto nei casi di uso di contraccezione post-coitale	

Note finali

I centri clinici sono invitati a segnalare i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso l'UO Centro di Riferimento AIDS dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma (irapep@inmi.it) secondo le modalità previste dal registro.

Il Registro Italiano della Profilassi Post-Esposizione ad HIV con Antiretrovirali (IRAPEP) ha ricevuto i finanziamenti del Ministero della Salute: Progetto AIDS-Istituto Superiore di Sanità e Ricerca Corrente IRCCS. Si ringraziano tutti coloro che hanno contribuito al Registro ed in tal modo alla elaborazione delle presenti indicazioni.

Tabella 1 - Rischio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale con fonte infetta da HIV- Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV (SIROH)

TIPO DI ESPOSIZIONE	SC/esp	Tasso %	I.C. 95%*
<i>Percutanea (punture, tagli)</i> Pre-HAART (1986-1996) *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue, non PPE	3*/2066	0.14	0.03-0.42
Post-HAART (1997-2007) **1 puntura con ago cavo pieno di sangue, non PPE (54)	1**/805	0.12	0.006-0.69
<i>Contaminazione mucosa</i> Pre-HAART (1986-1996) † sangue su congiuntiva, un fallimento della PPE con ZDV	2†/486	0.41	0.05-1.48
Post-HAART (1997-2007)	0/264	0	-1.39
<i>Contaminazione di cute lesa</i> <i>Pre e post-HAART</i>	0/684	0	-0.54
Fattori che aumentano il rischio di SC (2)	Odds ratio	I.C. 95%	P**
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale*	5.60	1.99-16.06	0.001
* indicativa di alta viremia			

Tabella 2 - Rischio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale con fonte infetta da HIV

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	55
Rapporto anale recettivo con fonte infetta	1.4% (3 su 200)	21-22
Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta RVR con HIV in paesi ad alto reddito, non incluso sesso commerciale	Da 0.1% (1 su 1000) a 0.2% (2 su 1000) 0.08% (1 su 1250)	21
Rapporto anale insertivo con fonte infetta	0.065% (1 su 1500)	22
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta RVI con HIV in paesi ad alto reddito, non incluso sesso commerciale	0.05% (1 su 2000) 0.04% (1 su 2500)	21
Rapporto orale con eiaculazione con fonte infetta	0-0.04% (1 su 2500)	20
Fattori che influenzano il rischio di SC (21)	Odds ratio	I.C. 95%
Nessuna IST	1	
Non malattia genitale ulcerativa	1.11	0.3-4.14
Malattia genitale ulcerativa	5.29	1.43-19.58
Rapporto non con <i>sex worker</i>	1	
Rapporto con <i>sex worker</i> (paesi ad alta endemia e basso reddito)	11.08	3.47-35.35
Esposizione a fonte HIV asintomatica	1	
Esposizione a fonte HIV nei primi 5 mesi dalla sierconversione	9.17	4.47-18.81
Esposizione a fonte HIV nei 6-15 mesi precedenti il decesso	7.27	4.45-11.88

Tabella 3 - Documenti di linee-guida e raccomandazioni per la PPE occupazionale e/o non occupazionale

RACCOMANDAZIONI	CONSULTABILI SU:
Europa, 2004	http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp
Stati Uniti (CDC), 2005	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm
WHO, 2007	http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374_eng.pdf
Regno Unito, 2008	http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_088185 http://www.bashh.org/documents/58/58.pdf
European AIDS Clinical Society (EACS), 2009	http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp
Italia, 2002 e 2008	http://www.inmi.it : protocolli e linee guida

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

ALLEGATI

APPROFONDIMENTO 1 – DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

INTERNATIONAL HIV-DEMENTIA SCALE (IHDS)

Memoria-apprendimento – Dire quattro parole da ricordare (cane, giacca, rosso, mela) alla velocità di 1 secondo per ogni parola. Poi chiedere al paziente di ripetere le 4 parole. Ripetere le parole se il paziente non le ricorda tutte immediatamente. Dire al paziente che più tardi gli verrà chiesto di ricordare nuovamente queste 4 parole.

1) **Velocità motoria:** Il paziente deve picchiettare le prime due dita della mano non-dominante con un movimento il più possibile ampio e veloce. Contare il numero di ripetizioni in 5 secondi.

- 4 = 15 ripetizioni in 5 secondi
- 3 = 11-14 ripetizioni in 5 secondi
- 2 = 7-10 ripetizioni in 5 secondi
- 1 = 3-6 ripetizioni in 5 secondi
- 0 = 0-2 ripetizioni in 5 secondi

|____| = Punteggio velocità motoria

2) **Velocità psicomotoria** - Il paziente deve compiere i movimenti seguenti con la mano non-dominante, il più velocemente possibile: 1) chiudere la mano a pugno su una superficie piana. 2) distendere la mano su una superficie con il palmo rivolto in basso. 3) Mettere la mano perpendicolare ad una superficie piana dal lato del quinto dito. Fare la dimostrazione e far esercitare due volte il paziente. Contare il numero di sequenze ripetute in 10 secondi.

- 4 = 4 sequenze in 10 secondi
- 3 = 3 sequenze in 10 secondi
- 2 = 2 sequenze in 10 secondi
- 1 = 1 sequenza in 10 secondi
- 0 = non riesce ad eseguire la sequenza

|____| = Punteggio velocità psicomotoria

3) **Memoria-Ricordo:** Chiedere al paziente di ripetere quattro parole. Per le parole non ricordate dare un suggerimento semantico come segue: animale (cane); capo di abbigliamento (giacca); colore (rosso); frutto (mela).

- Assegnare 1 punto per ogni parola ricordata spontaneamente.
- Assegnare 0.5 punti per ogni risposta corretta data dopo suggerimento.
- Massimo = 4 punti.

|____| = Punteggio memoria-ricordo

Punteggio totale della IHDS è la somma dei punteggi dei punti 1-3.

|____| = Punteggio totale IHDS

Note esplicative IHDS

- Munirsi di un cronometro

- L'IHDS è composta da tre test: 1) **velocità motoria**: picchiettare delle dita a tempo, 2) **velocità psiocomotoria**: sequenza alternata della mano a tempo, e 3) **memoria-ricordo**: ricordare quattro parole a distanza di circa 2 minuti dal loro apprendimento.

- Viene somministrata come segue.

Per prima cosa far eseguire al paziente l'apprendimento di quattro parole. L'apprendimento (nuova conoscenza) viene valutato dicendo al soggetto le quattro parole del test e quindi chiedendogli/le di ripeterle immediatamente. Le parole vengono ripetute dall'esaminatore fino a quando il soggetto riesce a ripeterle tutte correttamente.

1) Il test del picchiettare delle dita a tempo è stato preso dal Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Il paziente viene invitato ad aprire e chiudere in rapida successione pollice ed indice della mano non dominante "picchiettando" tra di loro la punta delle due dita con un movimento il più ampio e veloce possibile (tipo tenaglia che si apre e chiude). L'operatore deve contare il numero di picchiettii delle prime due dita della mano non-dominante eseguiti in 5 secondi. Vengono assegnati 4 punti per una prestazione normale (≥ 15 picchiettii/5 sec).

2) Il test della sequenza alternata della mano a tempo è stato adattato dal Luria Motor test. Ai pazienti viene chiesto di eseguire i seguenti movimenti con la mano non-dominante il più velocemente possibile in un tempo di 10 secondi: (i) chiudere la mano a pugno poggiando il pugno su una superficie piana; (ii) distendere la mano e poggiarla su una superficie con il palmo rivolto in basso; e (iii) poggiare la mano distesa tenuta perpendicolare su di una superficie piana dal lato del quinto dito. L'esaminatore mostra le tre posizioni della mano e il soggetto deve quindi eseguire correttamente la sequenza due volte per esercizio prima di effettuare la prova nei 10 secondi. Viene segnato il numero di sequenze correttamente eseguite in 10 secondi fino ad un massimo di 4. Il punteggio massimo è pari a 4. Al soggetto incapace di eseguire la sequenza alternate viene assegnato un punteggio pari a 0.

3) Per il test del ricordo verbale, dopo aver effettuato il test del picchiettare e della sequenza alternate della mano, al soggetto viene chiesto di ricordare le quattro parole apprese all'inizio del test. Il punteggio massimo per le parole ricordate è 4. Per le parole non ricordate il soggetto viene aiutato con un suggerimento semantico come segue: animale (cane); capo di abbigliamento (cappello); colore (rosso); frutto (mela). Mezzo punto viene assegnato per ogni parola ricordata correttamente dopo il suggerimento.

Alla fine viene calcolato il punteggio totale. Ciascuna delle tre prove contribuisce con 4 punti al punteggio totale che avrà pertanto un valore massimo di 12. Il punteggio massimo possibile è, quindi, 12 punti.

Interpretazione del risultato

Il cut-off (prestazione inferiore alla norma) è rappresentato da un punteggio ≤ 10 (Sacktor NC, et al. AIDS 2005; 19: 1367-74 ; Njamnshi AK, et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49: 393-7).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Al paziente: "Ora Le farò delle domande che richiedono alcuni minuti cerchi di essere preciso e rapido".

Orientamento nel tempo

1 2 3 4 5

In che anno siamo?.....In che stagione?.....Qual è la data di oggi?.....
In che giorno della settimana siamo?.....In che mese?.....

Orientamento nello spazio

1 2 3 4 5

In quale regione siamo?.....In che provincia?.....In che città?.....
Che luogo è questo (ospedale o casa)?.....A che piano siamo?.....

Registrazione

1 2 3

Annunciare al paziente che si farà un test di memoria. Proporre al paziente i seguenti tre nomi: PANE - CASA - GATTO (1 secondo per pronunciare ogni parola). Chiedere la ripetizione; un punto per ogni parola corretta (punteggio max 3 punti). Nel caso in cui il paziente non sia stato in grado di richiamarli tutti e tre al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (fino a 6 tentativi) e registrare il numero di tentativi.

Attenzione e calcolo

1 2 3 4 5

Fare entrambe le seguenti prove e assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:

1) Serie di sette. Si chiede al paziente di sottrarre il numero 7, a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio), per cinque volte.

93 - 86 - 79 - 72 - 65

2) Chiedere al paziente di scandire la parola M - O - N - D - O al contrario. Il punteggio è dato dal numero di lettere corrette (per es.: o n d o m = 3 punti).

O - D - N - O - M

Richiamo

1 2 3

Chiedere i tre nomi appresi precedentemente (PANE, CASA, GATTO).

Linguaggio

- Mostrare al paziente e fargli denominare una MATITA e un OROLOGIO. 1 2

- Far ripetere l'espressione: "TIGRE CONTRO TIGRE" (un solo tentativo). 1

- Far eseguire un comando a tre stadi:

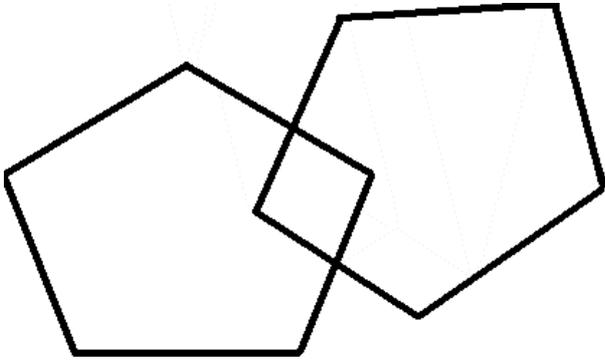
"Prenda un foglio con la mano sinistra, lo pieghi in due e lo metta sulle ginocchia". 1 2 3

"Legga quello che è scritto qui (mostrare la scritta CHIUDA GLI OCCHI) e lo faccia". **1**

Chiedere al soggetto di scrivere una frase qualsiasi, la prima che gli viene in mente. **1**

Abilità Prassico-costruttiva

Chiedere al soggetto di copiare il disegno. **1**



Note per la somministrazione del test MMSE e la sua interpretazione

Il MMSE viene somministrato dal medico al paziente. Il punteggio va da 0 a 30, il cut-off è 24 tutto ciò che si trova al di sopra del 24 è nella norma (25, 26, 27, 28, 29, 30); il 24 (è al limite della norma) da 0 a 23 è deficitario. La somministrazione deve necessariamente essere rigida così come la correzione, il cui non vengono concesse deroghe.

Al paziente vengono poste delle domande a cui deve rispondere in modo preciso:

- Orientamento nel tempo: vengono chiesti al paziente: anno, stagione, data del giorno, giorno della settimana e mese. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

- Orientamento nello spazio: vengono chiesti al paziente: regione provincia e città, struttura e piano in cui si trova in quel momento. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

- Memoria: vengono letti tre nomi al paziente che deve ripetere. Il punteggio assegnato è di un punto per ogni parola ripetute correttamente solo la prima volta. Nel caso in cui il paziente non sia stato in grado di richiamarli tutti e tre al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (fino a 6 tentativi) e registrare il numero di tentativi, ma in quel caso sono validi solo i punti assegnati al primo tentativo.

- Attenzione e calcolo: fare entrambe le seguenti prove e assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:

1) Si chiede al paziente di sottrarre il numero 7, a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio), per cinque volte. Viene assegnato un punto per ogni risposta esatta (da 1 a 5).

2) Chiedere al paziente di scandire la parola M - O - N - D - O al contrario. Il punteggio è dato dal numero di lettere corrette (per es.: o n d o m =3 punti).

- Richiamo: chiedere i tre nomi appresi precedentemente. Viene assegnato un punto per ogni risposta data correttamente. Non vengono date agevolazioni: ne semantico ne fonemico.

- Linguaggio: mostrare al paziente e fargli denominare una MATITA e un OROLOGIO. Viene assegnato un punto per ogni risposta data correttamente. Far ripetere l'espressione: "TIGRE CONTRO TIGRE" (un solo tentativo). Far eseguire un comando a tre stadi: "Prenda un foglio con la mano sinistra, lo pieghi in due e lo metta sulle ginocchia". 1 punto per ogni risposta data correttamente. "Legga quello che è scritto qui (mostrare la scritta CHIUDA GLI OCCHI) e lo faccia" 1 punto dato se il paziente esegue la richiesta scritta. Chiedere al soggetto di scrivere una frase qualsiasi, la prima che gli viene in mente. Il punto viene assegnato se la frase contiene soggetto e verbo e se è logica.

- Abilità Prassico-costruttiva. Chiedere al soggetto di copiare il disegno. Il punto viene assegnato solo se sono presenti tutti e 10 gli angoli e se due di questi si intersecano.

Tabella correzione MINI MENTAL STATE EXAMINATION

DECADI DI ETÀ (ANNI)	SCOLARITÀ (ANNI)				
	0-3	4-5	6-8	9-13	>13
20-29	0,72	-0,17	-0,81	-1,41	-1,93
30-39	0,91	0,09	-0,58	-1,25	-1,9
40-49	1,1	0,31	-0,38	-1,11	-1,79
50-59	2,24	0,74	-0,03	-1,01	-1,69
60-69	2,99	1,27	0,53	-0,51	-1,54
70-79	5,24	2,03	1,2	-0,14	-1,15

ESEMPI DI TEST NEUROPSICOLOGICI CHE POSSONO ESSERE UTILIZZATI PER DOCUMENTARE UN DEFICIT NEUROCOGNITIVO (ANTINORI A. et al, NEUROLOGY - 2007)

Fluenza verbale

FLUENZA VERBALE FAS
TEST DI FLUENZA VERBALE DI THURSTONE
FLUENZA SEMANTICA
TEST DI FLUENZA VERBALE PER LE AZIONI
TEST DI FLUENZA PER DISEGNI

Funzioni esecutive

STROOP COLOR AND WORD TEST (Subtests dello STROOP in cui si chiede al soggetto di leggere una lista di nomi e di colori e di dire il nome dei colori di alcune macchie)
Trail Making Test – B
Color Trails – II
Wisconsin Card Sorting Test
Halstead Category Test
Odd Man Out Test
Test delle Torri di Londra
Delis-Kaplan Executive Function System

Velocità di elaborazione delle informazioni

Digit Symbol Subtest della WAIS-III
WAIS-III Symbol Search Subtest
Symbol Digit Modalities Test
Trail Making Test – A
Color Trails – I
Digit Vigilance Test
STROOP COLOR NAMING (Subtest di interferenza dello Stroop in cui viene chiesto al soggetto di dire il colore dell'inchiostro con cui sono scritti i nomi di alcuni colori)
Tests per la valutazione dei tempi di reazione semplice (es: California Computerized Assessment Battery)

Attenzione/Working Memory

Subtest Memoria di Cifre della WAIS III
WAIS-III Letter-Number Sequencing Subtest
Span Spaziale della WMS-III
PASAT
Digit Vigilance test (valutazione degli errori)

Apprendimento verbale e visivo

Verbale:

California Verbal Learning Test (rievocazione immediata, totale).
Test delle 15 parole di Rey (Rievocazione Immediata, totale)
Test di memoria di Prosa (Rievocazione Immediata)
Hopkins Verbal Learning Test- Revised (Rievocazione Immediata, totale)
Buschke Selective Reminding Test
Logical Memory Subtest della WMS-III
Paired Associative Learning Subtest della WMS-III

Visivo:

Visual Reproduction Subtest della WMS-III
Family Pictures Subtest della WMS-III
Test di Memoria Visiva Breve (rievocazione immediata, totale)
Figure Memory Test (rievocazione immediata)
Test della Figura complessa di Rey (rievocazione Immediata)

Memoria verbale e visiva

Rievocazione differita dei 12 test di apprendimento/memoria verbale e visiva sopra menzionati, tenendo in considerazione le intrusioni, le omissioni, i falsi riconoscimenti e gli elementi correttamente rievocati

Abilità motorie

Grooved Pegboard Test
Purdue Pegboard Test
Arendt Central Motor Test Battery
Finger Tapping Test
Andatura Cronometrata

ALTERAZIONI NEUROPSICOLOGICHE NELLE COMPROMISSIONI DELLE STRUTTURE CORTICALI O SOTTOCORTICALI

Clinicamente si distinguono, con criterio topodiagnostico, disordini neurocognitivi da compromissione corticale o sottocorticale. La compromissione corticale è associata a estesa atrofia corticale, precoci alterazioni della memoria e successivamente perdita del pensiero astratto, agnosia, afasia, aprassia. La compromissione sottocorticale a precoce rallentamento dei processi cognitivi e rallentamento delle risposte motorie (bradifrenia), alterazioni della personalità ed apatia e depressione, minore perdita della memoria ed assenza di disturbi considerati "corticali" come agnosia, afasia, aprassia.

	COMPROMISSIONE CORTICALE	COMPROMISSIONE SOTTOCORTICALE
FUNZIONI NEUROPSICOLOGICHE		
Gravità del deficit cognitivo	Lentamente ingravescente fino ad un'estrema gravità	Lieve o moderata per la maggior parte del decorso
Velocità di elaborazione	Normale-rallentata	Rallentata
Memoria	Amnesia grave e progressiva poco o per nulla aiutata dalle facilitazioni (riconoscimento, priming)	Dimenticanze, migliore in prove con facilitazioni
Linguaggio	Patologico, spesso fin dall'esordio; inintelligibile in fase terminale. Non disartria o afonia	Normale (raramente deficit di denominazione)
Abilità visuo-spaziali	Spesso patologiche, soprattutto nella cognizione spaziale (aprassia costruttiva)	Sono talvolta descritti deficit nella manipolazione delle informazioni spaziali
Funzioni "esecutive"	Spesso patologiche	Deficit di astrazione, pianificazione e shifting dell'attenzione
CARATTERISTICHE PSICOPATOLOGICHE		
Personalità	Talvolta disinibita, spesso ansiosa	Apatica-irritabile
Depressione	Comune	Comune
Mania	Rara	Infrequente
Fenomeni psicotici	Presente spesso in forma di allucinazioni semplici, deliri	Comune in alcune forme
SISTEMA MOTORIO		
Linguaggio	Non disartrico	Disartrico o ipofonico
Movimenti involontari	Molto raramente	Tremori, distonie

QUESTIONARIO IADL (AUTONOMIA NELLE ATTIVITÀ STRUMENTALI DELLA VITA QUOTIDIANA)

IADL è nato come strumento per valutare le capacità funzionali del paziente nelle attività di vita quotidiana più complesse. Le informazioni sono fornite dal paziente stesso o da chi lo accudisce. Il punteggio varia da 0 a 22. Il paziente può essere considerato autonomo se il punteggio totale è tra 22 e 15 (Stanton DL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 1994, Woods SP et al. Neuropsychology. 2008). Di seguito, tra parentesi, il punteggio da assegnare.

ABILITÀ AD USARE IL TELEFONO

- Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone (3)
- Compone solo pochi numeri conosciuti (2)
- Risponde al telefono, ma non compone i numeri (1)
- E' incapace di usare il telefono (0)

FARE LA SPESA

- Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma (3)
- E' capace di effettuare solo piccoli acquisti (2)
- Ha bisogno di essere accompagnato per qualsiasi tipo di acquisto (1)
- E' completamente incapace di fare la spesa (0)

PREPARARE I PASTI

- Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma (3)
- Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti (2)
- E' in grado solo di riscaldare cibi già pronti, oppure prepara cibi in maniera non costante tanto da non riuscire ad ottenere un'alimentazione adeguata (1)
- Ha bisogno di cibi già preparati e di essere servito (0)

CURA DELLA CASA

- Riesce a occuparsi della casa autonomamente o con occasionale aiuto per i lavori pesanti (riesce a effettuare i lavori domestici leggeri come lavare i piatti, rifare il letto, ecc.) (3)
- Riesce a effettuare i lavori domestici leggeri, ma non è capace di mantenere un livello adeguato di pulizia (2)
- Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie di casa (1)
- E' completamente disinteressato a qualsiasi faccenda domestica (0)

FARE IL BUCATO

- Lava tutta la propria biancheria (2)
- Lava solo i piccoli indumenti (1)
- Tutto il bucato deve essere lavato da altri (0)

SPOSTAMENTI FUORI CASA

- Viaggia autonomamente servendosi dei mezzi pubblici o della propria automobile (4)
- Fa uso di taxi, ma non è capace di usare mezzi pubblici (3)
- Viaggia sui mezzi pubblici solo se assistito o accompagnato (2)
- Viaggia in macchina o in taxi quando è assistito o accompagnato da altri (1)
- Non può viaggiare affatto (0)

ASSUNZIONE DEI PROPRI FARMACI

- E' capace di assumere correttamente le medicine (2)
- E' capace di assumere le medicine solo se in precedenza già preparate e separate (1)
- E' incapace di assumere da solo le medicine (0)

USO DEL PROPRIO DENARO

- Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti, fare assegni, altre spese) (2)
- Provvede alle spese quotidiane, ma ha bisogno di aiuto per andare in banca, fare assegni, fare grosse spese, ecc. (1)
- E' incapace di maneggiare il denaro in modo proprio (0)

APPROFONDIMENTO 2 – CENTRI TRAPIANTOLOGICI

Centri trapianto di fegato

SEDE (RELATIVAMENTE A CENTRI CHE HANNO ESEGUITO ALMENO 1 TRAPIANTO DI FEGATO IN HIV)	INDIRIZZO E RECAPITI TELEFONICI
UDINE	Centro Trapianti Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine P.le Santa Maria della Misericordia 15 Tel. 0432559355
GENOVA	Centro Trapianti Azienda Ospedaliera S.Martino Viale Benedetto XV° 10 Tel. 010513615; 010553862; 010352908
BOLOGNA	Centro Trapianti Policlinico S. Orsola-Malpighi Via Massarenti 9 Tel. 0516364821
MODENA	Centro Trapianti Azienda Ospedaliera Policlinico Via del Pozzo 71 Tel. 0594223665
ANCONA	Centro Trapianti Università Politecnica delle Marche Ospedali Riuniti Via Conca, 71 – 60020 Ancona Torrette Tel. 0715961
ROMA	Centro trapianti Complesso S. Camillo-Forlanini e Istituto Spallanzani Via Portuense 292 Tel. 0658703210; 0658702549
PALERMO	Centro trapianti ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 Tel. 0912192111

Centri trapianto di rene-pancreas (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di rene-pancreas in HIV)

UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA – OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI Viale Vorri, 57 21100 Varese Tel. 0332393084
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE SAN MARTINO Viale Benedetto XV°, 10 16132 Genova Tel. 0105553108

Centri trapianto di rene (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di rene in HIV)

UNIVERSITÀ DELL'INSUBRIA – OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI Viale Borri, 57 21100 Varese Tel. 0332393084
PRESIDIO OSPEDALIERO – SPEDALI CIVILI DI BRESCIA Piazzale Spedali Civili, 1 25123 Brescia Tel. 0303995094
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA Via del Pozzo, 71 41100 Modena Tel. 0594224108
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA – OSPEDALI RIUNITI Via Gramsci, 14 43100 Parma Tel. 0521702180
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI UDINE Piazzale S.Maria della Misericordia, 15 33100 Udine Tel. 0432559355
AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE SAN MARTINO Viale Benedetto XV°, 10 16132 Genova Tel. 0105553108

Centri trapianto di cuore (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di cuore in HIV)

AZIENDA OSPEDALIERA MONALDI Via Leonardo Bianchi, 1 80131 Napoli Tel. 0817062720
ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 90127 Palermo Tel. 0912192111

Centri trapianto di polmone (che hanno eseguito almeno 1 trapianto di polmone in HIV)

ISMETT Via Ernesto Tricomi, 1 90127 Palermo Tel. 0912192442

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

DOCUMENTI COMPLEMENTARI COLLEGATI

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Prosecuzione della relativa parte nel documento principale

Raccomandazioni terapeutiche per patologia

Pneumocistosi

Il farmaco di prima scelta è il trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) o cotrimoxazolo [AI]. La terapia orale a domicilio con TMP-SMX è altamente efficace nei pazienti con malattia lieve-moderata [AI] [20]. I pazienti che sviluppano la PCP nonostante la profilassi con TMP-SMX vanno trattati con le dosi standard di TMP-SMX [BIII]. In caso di malattia severa ($pO_2 < 70$ mmHg) deve essere associata una terapia steroidea da iniziare prima possibile e sicuramente entro 72 ore dalla terapia specifica [AI] [21]. Una ventilazione assistita o il ricovero in unità di terapia intensiva è necessario nei pazienti che presentano un aggravamento clinico precoce [AII] [22, 23]. Regimi terapeutici alternativi per la malattia moderata-severa includono la pentamidina per via ev [AI], considerata farmaco di seconda scelta, di quasi pari efficacia rispetto a TMP-SMX, anche se mal tollerato [24, 25], o l'associazione clindamicina-primachina [AI]. Regimi alternativi per la malattia lieve-moderata includono l'atovaquone [BI] o l'associazione trimetopim + dapsone [BI] o clindamicina + primachina [BI]. In aggiunta alle classiche terapie alternative, caspofungin sembra essere promettente, ma l'esperienza è limitata [2]. La terapia va effettuata per 21 giorni [AII] (Tabella 5) e deve essere seguita da una terapia di mantenimento. Questa ultima può essere interrotta in presenza di risposta immunologica stabile dopo ART, quando si è ottenuto un incremento e valori stabili dei linfociti T CD4+ > 200 cellule/ μ L per almeno 3 mesi [BII] [16]. La profilassi deve essere reintrodotta se la conta dei CD4+ diminuisce < 200 cellule/ μ L [AIII]. Il beneficio dell'inizio precoce della terapia ART in corso di PCP è documentato [AI] [5, 23].

Tabella 5 - Terapia della Polmonite da *P. jiroveci*

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
Malattia lieve-moderata, $pO_2 > 70$ mmHg Durata totale del trattamento: 21 giorni [AII]	<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX forte per os 2 cpr 3 volte/die [AI] - TMP/SMX ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 h [AI] 	<ul style="list-style-type: none"> - Dapsone per os 100 mg/die + TMP 5 mg/kg ogni 8 h [BI] - Clindamicina ev 600mg (o 300-450mg per os) ogni 8 h + Primachina per os 15-30 mg base ogni 24 h [BI] - Atovaquone per os 750 mg ogni 8-12 ore con pasto ricco di grassi [BI]
Malattia grave $pO_2 < 70$ mmHg Durata totale del trattamento: 21 giorni [AII]	<p>TMP/SMX ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 ore [AI]</p> <p>+ Prednisone 40 mg per os ogni 12 h per 5 giorni, quindi 40 mg ogni 24 h per 5 giorni, quindi 20 mg ogni 24 h per 11 giorni oppure metilprednisolone ev (75% della dose di prednisone); (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) [AI]</p>	<p>Pentamidina ev 4 mg/kg/die (infusione della durata di almeno 60 min) [AI]. Alcuni esperti consigliano di ridurre la dose a 3 mg/kg/die per ridurre tossicità [BI]</p> <p>+ Terapia steroidea [AI] oppure Clindamicina ev 900mg (o 300-450mg os) ogni 6-8 h + primachina per os 15-30 mg base ogni 24 h [BI] (se possibile eseguire dosaggio G6PD prima di iniziare primachina)</p>
Profilassi secondaria o terapia cronica di mantenimento	TMP/SMX forte per os una cpr/die [AI]	<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX forte per os 1 cpr 3 volte/settimana [BI] - Dapsone per os 100 mg/die [BI] - Dapsone per os 50 mg/die + pirimetamina per os 50 mg una volta alla settimana [BI] + ac. folinico - Dapsone per os 200 mg + pirimetamina per os 75 mg ogni settimana + ac. folinico [BI] - Pentamidina 300 mg aerosol una volta al mese [BI] - Atovaquone per os 1500 mg/die [BI]
<p>Note</p> <p>Eventi avversi correlati ai chemioterapici anti-PCP</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX: rash, sindrome di Steven-Johnson, febbre (30-40%), leucopenia (30-40%), iperkaliemia. - Pentamidina: pancreatite, ipo-iperglicemia, iperazotemia, alterazioni elettrolitiche, aritmie. - Dapsone: febbre, rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Primachina: rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Atovaquone: cefalea, rash, nausea, ipertransaminasemia. - Clindamicina: rash, febbre, diarrea. 		

Toxoplasmosi cerebrale

La terapia di prima scelta consiste nella combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folinico [AI]. Come regime alternativo si consiglia pirimetamina associata a clindamicina e acido folinico [AI] e TMP-SMX [BI] [26-29]. Se è necessaria la somministrazione parenterale si consiglia l'uso di TMP-SMX endovena oppure pirimetamina associata a clindamicina endovena [CIII]. Altri regimi alternativi proposti, sono esposti nella Tabella 6. La terapia della fase acuta della neuro-toxoplasmosi deve essere effettuata per almeno 6 settimane [BII]. E' indicato prolungare la terapia se la risposta clinica e/o radiologica a 6 settimane è ancora incompleta. I corticosteroidi devono essere usati se sono presenti lesioni con effetto massa ed edema cerebrale [BIII]. Ai pazienti con encefalite da toxoplasma e storia di epilessia devono essere somministrati antiepilettici, almeno durante la terapia della fase acuta [AIII] [30].

Tabella 6 - Terapia della Toxoplasmosi cerebrale

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
<p><u>Fase acuta:</u></p> <p>Durata totale del trattamento: almeno 6 settimane [BII]</p>	<p>Pirimetamina 200 mg/die il 1° giorno, quindi 50 mg/die (peso <60 kg) o 75 mg/die (peso >60 kg) per os [AI]</p> <p>+</p> <p>Acido folinico</p> <p>+</p> <p>Sulfadiazina 1000 mg/die (peso <60 kg) o 1500 mg/die (peso>60 kg) [AI]</p> <p>oppure</p> <p>TMP/SMX (5/25mg/kg per os o ev ogni 12 ore) [BI]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pirimetamina 200 mg/die, quindi 50 mg/die (peso <60 kg) o 75 mg/die (peso >60 kg) per os + Clindamicina per os o ev 600 mg ogni 6 ore + ac. folinico [AI] - Pirimetamina (come sopra) + Aziticromicina 900-1200 mg /die per os + ac. folinico [BII] - TMP/SMX (5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX) per per os o ev [BI] - Atovaquone per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + Pirimetamina (come sopra) + ac. folinico [BII] - Atovaquone per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + Sulfadiazina 1000-1500 mg ogni 6 ore [BII] - Atovaquone per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo [BII]
<p>Terapia di mantenimento (profilassi secondaria)</p>	<p>Pirimetamina 25-50 mg/die</p> <p>+</p> <p>Sulfadiazina 500-1000 mg x 4 die</p> <p>+</p> <p>Ac. folinico [AI]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Clindamicina 600 mg ogni 8 ore + pirimetamina 25-50 mg/die per os + ac. folinico 10-25 mg/die per os (non protettivo per PCP) [AI] o - Atovaquone 750 mg ogni 6-12 ore +/- [(pirimetamina 25 mg/die + acido folinico 10 mg/die per os) o sulfadiazina 2000-4000 mg per os/ die [BII]
<p>Note</p> <ul style="list-style-type: none"> - In caso di effetto massa delle lesioni o edema, somministrare desametasone alla posologia di 4 mg ev o per os ogni 6 ore [BIII]. - Somministrare anti-convulsivanti se storia di convulsioni. Interrompere la profilassi secondaria in assenza di segni clinici e radiologici di toxoplasmosi cerebrale e sostenuta risposta immunitaria: CD4+ > 200 cellule/μL per almeno 6 mesi in risposta alla terapia antiretrovirale [BI] [8]. 		

Infezioni gastrointestinali

Criptosporidiosi

Poiché la criptosporidiosi si manifesta in pazienti gravemente immunodepressi, la ART iniziata prima che compaia una severa immunosoppressione previene la malattia [AIII] e costituisce il trattamento ottimale [7, 31] (Tabella 7). Ai pazienti con criptosporidiosi deve essere quindi offerta la ART al momento della diagnosi, come parte integrante del trattamento dell'infezione [AII], associata a sintomatici per la diarrea [AIII], soluzioni reidratanti per via orale [AIII] o endovena. La nitazoxanide può essere utilizzata in associazione alla ART [CIII].

Microsporidiosi

Ai pazienti con microsporidiosi deve essere offerta la ART [AII], in quanto il recupero immunologico legato alla ART (incremento e valori dei linfociti CD4+ >100 cellule/ μ L) è associato a risoluzione dei sintomi enterici ed eradicazione dei microsporidi [32, 33]. Non esiste un trattamento standardizzato per l'infezione da *E. bienewisi*; recentemente è stata segnalata una risposta terapeutica con *Fumagillina orale* (60 mg/die) in un trial clinico controllato [BII] [34]. L'albendazolo è raccomandato nella terapia delle infezioni intestinali e nelle infezioni disseminate da microsporidi di specie diverse da *E. bienewisi* and *V. corneae* [AII] [35] (Tabella 7).

Altre infezioni batteriche intestinali

Salmonella spp, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* sono i batteri più frequentemente responsabili di gastroenteriti nei pazienti HIV positivi. Nei pazienti con infezione da HIV, considerato che il rischio di batteriemia in corso di gastroenterite da *Salmonella* è elevato, è indicato somministrare una antibiotico terapia adeguata [BIII] (Tabella 8). Il farmaco di prima scelta è la ciprofloxacina [AIII] [36]. Il trattamento della shigellosi consiste nella somministrazione di un chinolonico per 3-7 giorni [AIII]. Il trattamento delle infezioni da *Campylobacter spp* non è ben standardizzato e l'aumento dei ceppi con resistenza ai chinolonici pone qualche problema.

Tabella 7 - Terapia della criptosporidiosi e della microsporidiosi

Criptosporidiosi	Regime di I scelta Iniziare o ottimizzare ART [AII] Agenti anti-diarroici e reidratazione [AIII]	Terapia alternativa Nitazoxanide 500-1000 mg per os bid x 14 giorni [CIII] + ART ottimizzata, terapia sintomatica [BIII], riequilibrio idro-elettrolitico [CIII]
Microsporidiosi	Regime di I scelta Iniziare o ottimizzare la ART; il recupero immunologico dei linfociti CD4+ >100 cellule/ μ L si associa a risoluzione dei sintomi gastroenterici [AII] <u>Terapia di prima scelta per infezioni gastroenteriche da <i>Enterocytozoon bienewisi</i></u> Fumagillina 20 mg per os ogni 8 ore [BII] <u>Terapia di prima scelta per le infezioni intestinali e disseminate (non oculari) da microscopici diversi da <i>E. bienewisi</i> e <i>Vittaforma corneae</i></u> Albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore [AII], continuare il trattamento fino a ottenere linfociti CD4+ >200 cellule / μ L per >6 mesi dopo inizio della ART [BIII] <u>Per le infezioni oculari</u> Fumagillina bicyclohexilammonium (Fumidil B) (fumagillin 70 μ g/mL) gocce oculari 2 gocce ogni 2 ore per 4 giorni, poi 2 gocce ogni 6 ore [BII] + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per il trattamento dell'infezione sistemica [BIII] Il trattamento deve essere continuato indefinitamente per prevenire le recidive [BIII]	Terapia alternativa <u>Infezione enterica da <i>E. bienewisi</i></u> Nitazoxanide 1000 mg ogni 12 ore con il cibo per 60 giorni (scarsi effetti nei pazienti con bassi linfociti CD4+) [CIII] <u>Infezione disseminata</u> Itraconazolo 400 mg per os /die + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per l'infezione disseminata da <i>Trachipleistophora</i> or <i>Anncaliia</i> [CIII]

Tabella 8 - Terapia delle infezioni batteriche intestinali

<p>Salmonella</p>	<p>Regime di I scelta Ciprofloxacina 500-750 mg x 2/die per os o 400 mg x 2/die ev [AIII]</p> <p>Durata Forme lievi senza sepsi, 7-14 giorni [BIII] CD4 <200 cellule/μL e/o sepsi \geq 2-6 settimane [BIII]</p> <p>Terapia soppressiva cronica Sepsi da Salmonella, ciprofloxacina 500 mg x 2/die per os [BII] Forme lievi: non trattare a meno che i sintomi non persistano a lungo</p>	<p>Terapia alternativa Cotrimoxazolo per os o ev [BIII]</p> <p>Cefalosporine di 3° generazione (es ceftriaxone o cefotaxime ev) [BIII]</p>
<p>Campylobacter jejuni</p>	<p>Schemi possibili ciprofloxacina 500 mg x 2 per os/die [BIII], o azitromicina 500 mg/die per os</p> <p>Considerare l'associazione di un aminoglicoside nei pazienti con sepsi [CIII]</p>	

Infezioni da *Mycobacterium avium complex*

La terapia prevede la somministrazione di almeno due farmaci attivi [AI] (Tabella 9). I farmaci comunemente impiegati sono la claritromicina [AI] o azitromicina [AII] + etambutolo [AI] +/- rifabutina [CI] +/- amikacina or streptomina [CIII] per prevenire o ritardare l'emergenza di resistenze [37, 38]. L'aggiunta di un terzo o di un quarto farmaco deve essere presa in considerazione in pazienti con grave deficit immunologico (CD4+ < 50 cellule/ μ L) o con infezioni gravi (>2 log₁₀ colonie formanti unita/ml di sangue) o se non è disponibile una ART efficace. Accertare la suscettibilità degli isolati di MAC a claritromicina o azitromicina è raccomandato [BIII]. Nelle prime due settimane di terapia dell'infezione da MAC, la ART non va iniziata nei pazienti naïve al fine di minimizzare il rischio di interazioni farmacologiche e di complicazioni legate alla insorgenza della IRIS [CIII]. Se il paziente è già in ART, questa deve essere continuata e ottimizzata a meno che non esistano interazioni farmacologiche che precludano l'uso sicuro e contemporaneo dei farmaci antimicobatterici in associazione alla ART [CIII]. In presenza di IRIS con manifestazioni moderato-gravi si possono somministrare anti-infiammatori non steroidei (CIII), ma le forme più gravi possono richiedere un breve ciclo di terapia con steroidi (equivalente di 20-40 mg di prednisone al giorno per 4-8 settimane) [CIII] [39, 40]. La profilassi secondaria deve essere proseguita indefinitamente nei pazienti con infezione da MAC che non abbiano risposto alla ART con una adeguata risposta immunitaria (CD4 >100 cellule/ μ L) [AII] [40, 41]. La profilassi può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento per MAC di un anno e quando si ottiene un recupero dei linfociti CD4+ >100/ μ L per almeno 6 mesi [BII]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a <100 cellule/ μ L [AIII] [41-43].

Tabella 9 - Terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium complex*

Infezione disseminata da <i>Mycobacterium Avium Complex (MAC)</i>	Terapia di prima scelta e profilassi secondaria	Terapia alternativa	Note
	<p>Terapia I scelta <u>Almeno 2 farmaci:</u> Claritromicina 500 mg x 2 per os [AI] + Etambutolo 15 mg/kg/die per os [AI] Prendere in considerazione rifabutina come terzo farmaco in pazienti con CD4 < 50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace alla dose di 300 mg/die os (aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche) [CI]</p> <p>Profilassi secondaria Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di I scelta</p> <p>Durata della terapia: per tutta la vita [AII] se non avviene recupero dei linfociti CD4+ ≥100 cellule/μL per ≥ 6 mesi [BII]</p>	<p><u>Se a causa di interazioni farmacologiche o intolleranza è precluso l'uso di claritromicina:</u> Azitromicina 500–600 mg per os + Etambutolo 15 mg/kg/die per os [AII];</p> <p>Considerare l'aggiunta di un terzo o quarto farmaco in pazienti con CD4+ < 50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace [CIII]: Amikacina 10–15 mg/kg ev/die; Streptomina 1 g ev o im/die; Ciprofloxacina 500–750 mg x 2 per os; Levofloxacina 500 mg per os/die; Moxifloxacina 400 mg per os/die</p>	<p>FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di ART [CIII]</p> <p>In caso di mancata risposta breve ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) [CIII]</p> <p>La profilassi secondaria può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento di un anno e quando si ottiene una recupero dei CD4+ > 100 cellule/μL per almeno 6 mesi [BII]</p> <p>La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a <100 cellule/μL [AIII]</p>

Infezioni fungine

Criptococcosi

La terapia di prima scelta è l'amfotericina B associata a 5 flucitosina [AI] oppure la combinazione di amfotericina B con fluconazolo [BII] (Tabella 10). Le formulazioni lipidiche di amfotericina sono anch'esse efficaci e meglio tollerate alla dose di 4-6 mg/kg al giorno [AII] [44-46]. Il fluconazolo associato a flucitosina costituisce un'alternativa [CII] [46]. Dopo 2 settimane di terapia di induzione, con miglioramento clinico e accertata sterilizzazione del liquor, amfotericina B e flucitosina possono essere sostituite con fluconazolo 400 mg/die [AI] da proseguire per ulteriori 8 settimane [AI]. L'itraconazolo è una alternativa accettabile al fluconazolo anche se meno efficace [BI] [48]. I dati sull'utilizzo dei nuovi azolici nella criptococcosi sono ancora limitati.

In caso di IRIS la terapia antifungina e la ART devono essere continuate [AII] e se i sintomi di IRIS sono particolarmente severi è consigliato un breve ciclo con corticosteroidi [BIII]. Nelle forme di criptococcosi particolarmente severa e accompagnate da elevati livelli di pressione liquorale, alcuni autori consigliano di rimandare l'inizio della terapia antiretrovirale fino al completamento della fase di induzione (primi 15 giorni) [CIII] [49].

I pazienti con criptococcosi che hanno completato le 10 settimane di terapia devono assumere una terapia cronica di mantenimento con fluconazolo 200 mg/die per tutta la vita, oppure fino a che si ottenga un recupero immunologico adeguato in conseguenza della ART [AI]. L'itraconazolo rispetto al fluconazolo ha dato risultati inferiori nella prevenzione della criptococcosi [BI] [50]. E' ragionevole sospendere la terapia cronica di mantenimento quando i linfociti CD4+ sono stabilmente >200 cellule/μL [BII] [51-53]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a <200 cellule/μL [AIII].

Candidosi esofagea

Il trattamento dell'esofagite da Candida deve essere effettuato con farmaci a diffusione sistemica [AI] [2]. Qualsiasi terapia deve essere continuata per almeno 14-21 giorni dopo miglioramento clinico. Il farmaco di elezione è fluconazolo, 200 mg/d per os o ev (si può arrivare fino a 400 mg/die) [AI], in alternativa itraconazolo (soluzione orale) 200 mg/die per os, sebbene per questo ultimo non sia garantito un paragonabile assorbimento. In caso di forme da ceppi fluconazolo-R o nei fallimenti clinici, documentati dalla persistenza di sintomi dopo 7-14 gg, è consigliata la somministrazione di voriconazolo 200 mg bid

per os o ev oppure caspofungin 70mg ev x 1 poi 50 mg ev qd, oppure amfotericina B 0.3-0.7 mg/kg ev qd o amfotericina B liposomiale o in complesso lipidico 3-5mg/Kg ev ogni 24 ore [BI].

Micosi endemiche

Il trattamento di scelta dell'istoplasmosi è amfotericina B (0.7 mg/Kg/die) ev per i primi 3-10 gg o amfotericina B liposomiale (3.0 mg/Kg/die), seguito da itraconazolo 400-600 mg/die per completare le 12 settimane di terapia nelle forme disseminate [AI] [54]. Amfotericina deve essere proseguita per tutte le 12 settimane nei pazienti con interessamento meningeo [AII]. Le forme polmonari lievi o moderate devono essere trattate con itraconazolo soluzione orale oppure con fluconazolo per 3-12 mesi. Le forme severe o disseminate di coccidioidomicosi si avvalgono di un trattamento con amfotericina B fino a miglioramento clinico seguita da itraconazolo o fluconazolo per almeno 1 anno [AIII] [55].

Tabella 10 - Terapia della meningite criptococcica

	TERAPIA DI I SCELTA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningite	<p>Infezione acuta (terapia di induzione)</p> <p>Amfotericina B desossicolato 0,7 mg/kg ev/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 2 settimane [AI]</p> <p>o</p> <p>*Amfotericina B liposomiale 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per almeno 2 settimane [AII]</p> <p>*considerare questa opzione in pazienti con insufficienza renale in corso di terapia</p> <p>Infezione acuta (terapia di consolidamento) (da iniziare dopo almeno 2 settimane di terapia di induzione efficace, definita come miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale)</p> <p>Fluconazolo 400 mg/die PO per 8 settimane [AI]</p> <p>Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria)</p> <p>Fluconazolo 200 mg/die per os [AI] per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ ≥ 200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART [BII])</p>	<p>Infezione acuta (terapia di induzione)</p> <p>Amfotericina B desossicolato o liposomiale 0,7 mg/kg ev/die per 2 settimane [BII]</p> <p>Amfotericina B desossicolato o liposomiale 0,7 mg/kg ev/die per 2 settimane + Fluconazolo 400 mg/die per os o ev [BII]</p> <p>Fluconazolo 400-800 mg/die per os o ev + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 4-6 settimane (CII) (se intolleranza o fallimento a amfotericina B)</p> <p>Infezione acuta (terapia di consolidamento)</p> <p>Itraconazolo 200 mg x 2/die per 8 settimane [BI] oppure finchè i linfociti CD4+ non sono ≥ 200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART [BII]</p> <p>Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria)</p> <p>Itraconazolo 200 mg per os per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ ≥ 200 cellule/μL per ≥ 6 mesi come risultato della ART [BI] per pazienti intolleranti o in fallimento con fluconazolo [BI]</p>	<p>Ripetute rachicentesi o shunt liquorale possono essere necessari per il trattamento di sintomi di ipertensione endocranica [BIII]</p>

Infezioni da herpes virus

Infezione da Citomegalovirus

La terapia dell'infezione da CMV, sia per le forme disseminate che a localizzazione d'organo, comprende una fase d'induzione e una di mantenimento [AI] [56]. Valganciclovir orale o ganciclovir ev seguito o meno da valganciclovir, foscarnet ev, cidofovir ev e impianto oculare di ganciclovir accompagnato a valganciclovir per os sono tutti trattamenti efficaci nella retinite da CMV [AI] [57-59] (Tabella 11). La terapia di mantenimento nelle retiniti da CMV può essere interrotta per risalita stabile (3-6 mesi) del valore dei linfociti CD4 post-ART al di sopra delle 100 cellule/ μ L [BII], ma anche in questi casi è necessario uno stretto monitoraggio clinico [60, 61]. Come per altre I.O., una terapia ART efficace previene le recidive e un inizio sollecito della ART è raccomandato nei pazienti con retinite, polmonite o malattia gastrointestinale [AI]. Sebbene non siano disponibili dati che una malattia da immunoricostruzione peggiori una forma ad estrinsecazione neurologica, in questi casi è prudente ritardare l'inizio della ART.

Tabella 11 – Terapia per l'infezione da Cytomegalovirus

	TERAPIA DI INDUZIONE	TERAPIA DI MANTENIMENTO
Retinite	<p>Regime di I scelta Per lesioni che pongono a rischio immediato la vista: impianto intraoculare di ganciclovir + valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore [AI] Per lesioni periferiche: Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore per 14-21 giorni [AII]</p> <p>Regime alternativo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ganciclovir 5mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni [AI] - Foscarnet 60 mg/kg ev ogni 8 ore o 90 mg/kg ev ogni 12 ore x 14-21 giorni [AI] - Cidofovir 5mg/kg ev per 2 settimane (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e Probenecid 2 g per os 3 ore prima della somministrazione di Cidofovir, 1 g 2 ore dopo la somministrazione e 1 g 8 ore dopo la somministrazione (in totale 4 g) [AI]) - Ripetere la somministrazione intravitreale con formivirsen (soltanto per le recidive, non come terapia iniziale) 	<p>Regime di I scelta</p> <p>Valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore [AI]</p> <p>Regime alternativo</p> <p>Ganciclovir 5mg/kg ev 5 volte la settimana [AI]</p> <p>Foscarnet 90-120 mg/kg ev ogni 24h [AI]</p> <p>Cidofovir 5mg/kg a settimane alterne (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e probenecid orale) [AI]</p>
Polmonite	Ganciclovir/Foscarnet ev come retinite.	
Encefalite Ventricolite	Il trattamento non è codificato, tuttavia si dovrebbe utilizzare lo schema Ganciclovir/Valganciclovir o Foscarnet come nella retinite	
Poliradicolopatia lombo-sacrale	Ganciclovir come nella retinite, in alternativa Ganciclovir/Foscarnet , soprattutto se il paziente aveva già effettuato un trattamento per CMV. Appena possibile effettuare lo switch a Valganciclovir 900 mg per os/die	
Colite/esofagite	<ul style="list-style-type: none"> - Ganciclovir 5mg/kg ev ogni 12 ore per 3-6 settimane. - Foscarnet 90 mg/kg ev ogni 12 ore - Valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore, solo se le turbe dispeptiche non mettono in pericolo l'assorbimento 	

Altre infezioni erpetiche

Le indicazioni terapeutiche per le infezioni da HSV e varicella zoster sono riportate nella Tabella 12. I pazienti con infezione da herpes simplex virus (HSV) possono essere trattati con terapia episodica nel momento della comparsa delle lesioni o giornaliera per prevenire le recidive. Famciclovir, valaciclovir e aciclovir sono i farmaci di scelta [AI] e la terapia deve essere prolungata per 5-14 giorni [AI]. La terapia soppressiva con questi farmaci è utile anche per prevenire le recidive [AI] [62,63]. Per quanto riguarda la varicella non complicata, la terapia raccomandata include famciclovir, aciclovir e valaciclovir per 7-10 giorni [AII]. Per le infezioni da VZV complicate la somministrazione di aciclovir per via ev è raccomandata [AII] [64].

Tabella 12 – Terapia delle infezioni da HSV e VZV

	Terapia di induzione	Terapia soppressiva
Malattia da herpes simplex	<p>Terapia di I scelta per lesioni erpetiche orali o genitali da HSV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir 1 g per os ogni 12 ore [AI] - Famciclovir 500 mg per os ogni 12 ore [AI] - Aciclovir 400 mg per os ogni 8-12 ore [AI] <p><u>Durata della terapia:</u> HSV orolabiale: 5–10 giorni [AII] HSV genitale: 5-15 giorni [AI]</p> <p>Terapia di I scelta per le infezioni mucocutanee severe da HSV Aciclovir 5 mg/kg ev/8h [AII]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir 1 g per os ogni 12 ore [AI] - Famciclovir 500 mg per os ogni 12 ore [AI] - Aciclovir 400 mg per os ogni 8-12 ore
<p>Herpes zoster</p> <p><u>Non complicato</u></p> <p><u>Complicato</u></p>	<p>Terapia di I scelta</p> <p>Aciclovir 800 mg 5 volte al giorno per os [AII] o Famciclovir 750 mg ogni 24 ore per os oppure 500 mg ogni 12 ore oppure 250 mg ogni 8 ore sempre per os e per 7 giorni [AII] o Valaciclovir 1g ogni 8 ore per os per 7 giorni [AII]</p> <p>Aciclovir 10-12 mg/kg ev (infusione in un'ora) ogni 8 ore per 7-14 giorni [AIII]</p>	<p><u>Note</u></p> <p>In caso di progressione clinica</p> <p>Nei pazienti anziani la dose va ridotta a <7,5 mg/kg. In caso di nefrotossicità e di miglioramento clinico si può utilizzare 5 mg/kg ogni 8 ore</p>

Sifilide

La penicillina è il trattamento di scelta della sifilide in tutti gli stadi [AII] (Tabella 13). I pazienti con neurosifilide, se allergici alla penicillina, dovrebbero eseguire la desensibilizzazione e il trattamento con penicillina [BIII]. Alcuni autori suggeriscono che ceftriaxone per 10–14 giorni può essere un'alternativa accettabile [CIII] [65, 66]. La risposta alla terapia nella sifilide terziaria deve essere monitorata con VDRL o RPR a 6, 12, 18 e 24 mesi controllando che il titolo scenda di almeno quattro diluizioni. In caso di neurosifilide l'esame del liquor va ripetuto sei mesi dopo completamento della terapia.

Tabella 13 - Terapia della sifilide

Sifilide	<p>Terapia di prima scelta della fase precoce (sifilide primaria, secondaria, latente-precoce) Penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im x 1 [AII]</p> <p>Terapia di prima scelta della malattia tardiva (durata più di un anno o ignota, eseguire esame liquor per escludere neuro-sifilide) Penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana x 3 settimane [AIII]</p> <p>Terapia di prima scelta della sifilide cardiovascolare o gommosa Escludere neurosifilide prima di somministrare penicillina G benzatina im 1 volta la settimana X 3 settimane [AIII]</p> <p>Terapia di prima scelta della neurosifilide (inclusa malattia oculare) Penicillina G, 18-24 milioni di unità/die ogni 6 ore ev o in infusione continua per 10–14 giorni [AII] +/- penicillina G benzatina 2.4 milioni di unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia ev [CIII]</p>	<p>Terapia alternativa della fase precoce <i>Allergia alla penicillina:</i> Doxiciclina 100 mg per os ogni 12 ore per 14 giorni [BIII]; o Ceftriaxone 1 g im o ev/die per 8–10 giorni [BIII]; o Azitromicina 2 g per os dose singola [CII]</p> <p>Terapia alternativa della sifilide latente tardiva senza interessamento neurologico <i>Allergia alla penicillina:</i> Doxiciclina 100 mg per os ogni 12 ore per 28 giorni [BIII]</p> <p>Terapia alternativa della neurosifilide Penicillina G procaina 2.4 milioni unità/die + probenecid 500 mg per os ogni 6 ore per 10–14 giorni (BII) +/- penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia con penicillina procaina [CIII];</p> <p><i>Allergia alla penicillina:</i> se non praticabile desensibilizzazione a penicillina Ceftriaxone 2 g im o ev/die per 10–14 giorni [CIII]</p>	<p>Note Per tutti gli stadi la penicillina è il farmaco migliore. I regimi alternativi non sono stati ben valutati nei pazienti HIV+ [BIII] La reazione di Jarisch-Herxheimer è una reazione acuta febbrile che può insorgere 24 ore dopo l'inizio della terapia per sifilide. In caso di allergia alla penicillina, la desensibilizzazione alla penicillina è il miglior approccio [BIII]</p>
----------	--	--	---

Leucoencefalite multifocale progressiva

Non esistono anti-virali specifici nei confronti del virus JC. Molti agenti farmacologici sono stati proposti e indagati, ma nessuno di questi si è dimostrato efficace. Solo il recupero immunologico è stato associato al controllo dell'infezione; pertanto, i pazienti cui è diagnosticata una PML e che non sono in terapia antiretrovirale devono iniziare la ART immediatamente [AII] [68, 69]. Sospendere la ART quando sono presenti sintomi di PML-IRIS non è raccomandato [CIII] [70]. L'utilizzo di steroidi ha dimostrato un possibile beneficio in caso di IRIS [BIII].

HIV E GRAVIDANZA

Introduzione

Lo scenario epidemiologico e terapeutico dell'infezione da HIV in Italia si è radicalmente modificato negli ultimi anni. L'infezione viene oggi acquisita nella grande maggioranza dei casi per via sessuale, con un progressivo aumento di infezioni fra le donne in età fertile. La malattia ha acquisito un carattere di cronicità, e la più favorevole prospettiva in termini di aspettativa di vita ha determinato una nuova progettualità in ambito sia lavorativo che familiare. In questa ottica rientra un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, favorito non solo dalla migliorata prognosi della malattia nei genitori, ma anche dalla possibilità di minimizzare il rischio di trasmissione dell'HIV da madre a figlio con la combinazione di terapia antiretrovirale, espletamento del parto tramite taglio cesareo elettivo ed allattamento artificiale. Per tutti questi motivi, la gravidanza nelle donne con HIV interessa un numero sempre maggiore di donne e rappresenta una condizione di crescente rilevanza. In questo documento verranno brevemente riassunte le principali conoscenze oggi disponibili sulle misure preventive e terapeutiche relative alla trasmissione verticale dell'infezione ed i punti essenziali per una ottimale assistenza alla donna con HIV in gravidanza e al suo neonato, auspicando una omogeneità su tutto il territorio nazionale. Per la descrizione dettagliata delle problematiche legate a infertilità e genitorialità in coppie con HIV e alla riproduzione assistita in coppie sierodiscordanti si rimanda ad altre fonti. Si sottolinea come, vista la delicatezza della materia affrontata, sia auspicabile che il coordinamento tra i diversi attori del mondo sanitario che ruoteranno attorno alla donna sia da promuoversi, al fine di agevolare la donna gravida o che programma una gravidanza nelle varie fasi del percorso.

La valutazione preconcezionale

Un'appropriate gestione della gravidanza nella donna con HIV si basa su un'identificazione precoce dell'infezione e sull'inserimento della donna in un percorso assistenziale, diagnostico e terapeutico adeguato. Per una ottimale gestione della gravidanza nelle donne con HIV è essenziale che a tutte le donne in età fertile sia assicurato un facile accesso ai servizi di counselling e di assistenza preconcezionale [1].

Importanza della valutazione preconcezionale

Sebbene un tempestivo screening per HIV in gravidanza permetta la applicazione di tutte le misure preventive nei confronti della trasmissione verticale dell'HIV, una strategia di counselling e test in epoca preconcezionale rappresenta l'opzione ottimale per definire adeguatamente le scelte relative al concepimento e preparare adeguatamente una gravidanza nella donna con HIV.

Per la riduzione della trasmissione al partner maschile non infetto è consigliabile la tecnica di autoinseminazione, mentre rimane invece ancora dibattuto l'uso della metodica del lavaggio seminale per ridurre le possibilità di superinfezione quando i partner sono entrambi HIV-positivi. I tempi attesi della curva di concepimento andrebbero discussi con la coppia avvisandoli della necessità di una eventuale rivalutazione della fertilità di coppia se non si è raggiunto un concepimento dopo 6-12 mesi di tentativi, o in tempi più ristretti se la donna ha più di 35 anni, se ha cicli irregolari o se ha un danno tubarico già noto.

Riproduzione medica assistita (RMA)

La coppia che accede deve sottoporsi a

- ***valutazione del profilo medico-infettivologico;***
- ***valutazione del profilo riproduttivo;***
- ***protezione del partner non infetto;***
- ***riduzione o totale eliminazione del rischio di trasmettere il virus al neonato***
- ***valutazione del profilo psicologico e sociologico***

Oltre a permettere di raccomandare alle donne con status HIV ignoto il test e discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV, riproduzione e contraccezione, il counselling preconcezionale e le valutazioni prescrivibili in questa sede permettono di inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (compresa l'eventuale presenza di resistenze), identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della

gravidanza, informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo, prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, valutare e trattare patologie ginecologiche, prescrivere supplementi preconcezionali (acido folico), fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia, l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ed infine impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità [2, 3]. In questo ambito una nota a parte va fatta per l'infezione da HPV, data l'elevata frequenza nelle donne con HIV (almeno il doppio rispetto a quelle non infette), il più frequente riscontro di ceppi virali ad "alto rischio", di infezioni multiple, di tipi virali rari o nuovi. In caso di progetto di gravidanza o di gravidanza la donna deve essere sottoposta a Pap test (se non eseguito nei sei mesi precedenti), colposcopia e ricerca HPV test (se mai eseguiti nei controlli precedenti).

Particolare attenzione e sostegno meritano alcune popolazioni, come le adolescenti con HIV, caratterizzate da dinamiche psicosociali complesse e specifiche e dalla transizione dal contesto assistenziale pediatrico a quello multidisciplinare della donna adulta con HIV, e le donne di nazionalità straniera, fra le quali la percentuale di *counselling* preconcezionale e di infezione da HIV già nota prima della gravidanza risulta ancora inferiore rispetto alla media delle donne con HIV [4, 5].

Elementi della valutazione preconcezionale

- **Raccomandare alle donne con status HIV ignoto il test HIV ed incoraggiare un test simultaneo nel partner;**
- **In caso di nuova diagnosi materna indirizzare al test figli precedenti mai testati per HIV;**
- **Informare la donna con HIV della possibilità e dei rischi legati ad una sovra infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;**
- **Discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV, riproduzione e contraccezione;**
- **Inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (compresa l'eventuale presenza di resistenze);**
- **Identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza;**
- **Informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo;**
- **Prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, infezioni genitourinarie e MST;**
- **Valutare e trattare patologie ginecologiche (vedi sopra per HPV);**
- **Proporre vaccinazione se non protetta nei confronti di rosolia e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma;**
- **Prescrivere supplementi periconcezionali (es. acido folico);**
- **Fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia, l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza;**
- **Impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità.**

La valutazione iniziale

Anche in Italia, come in altri paesi, meno della metà delle gravidanze fra le donne con HIV risultano pianificate [5]. Per le donne con infezione da HIV già nota in età fertile, è quindi essenziale che l'infettivologo curante sia parte attiva nel favorire e promuovere lo svolgimento di un counselling preconcezionale e l'inserimento della donna in un processo di assistenza adeguato alle varie esigenze della donna nelle diverse fasi della vita riproduttiva.

Importanza di una collaborazione interdisciplinare

In caso di gravidanza, è essenziale che si instauri fin dalle fasi precoci una adeguata collaborazione e comunicazione fra ostetrico e infettivologo, allo scopo di garantire una cura medica ottimale. L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV dovrebbe essere prestata da un gruppo multidisciplinare che oltre a infettivologo, ostetrico e pediatra dovrebbe avvalersi, al bisogno, di altre figure quali interprete/mediatore culturale, psicologo, assistente sociale, con l'eventuale supporto di membri di associazioni delle persone con HIV.

La valutazione infettivologica ad inizio di gravidanza deve comprendere gli esami standard previsti in caso di gravidanza più, per quanto riguarda l'HIV, la conta CD4 (da valutare clinicamente anche in relazione al

livello più basso raggiunto in precedenza), la quantificazione dell'HIV-RNA, ed un test di resistenza se non sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento. Il regime da impostare andrà definito sulla base della storia clinica e terapeutica, dei risultati delle indagini relative a CD4, RNA e resistenza, della presenza di coinfezioni o della necessità di svolgere profilassi per altre infezioni opportunistiche (es. PCP, MAC), e dei rischi di teratogenicità, anche in relazione all'età gestazionale all'inizio del trattamento. Il regime andrà poi discusso con la donna, alla quale dovranno essere chiaramente presentati, insieme agli aspetti generali di modalità del trattamento, all'importanza dell'aderenza al trattamento ed ai potenziali effetti collaterali, anche gli obiettivi, i rischi e benefici specifici del trattamento antiretrovirale in gravidanza e un adeguato riassunto dello stato delle conoscenze disponibili su eventuali tossicità materne, teratogenicità e potenziali conseguenze a lungo termine nei neonati esposti.

Elementi della valutazione "infettivologica" ad inizio di gravidanza

- **Stadiazione clinica HIV;**
- **Stadiazione di HIV mediante conta dei CD4 e quantificazione dell'HIV-RNA;**
- **Esecuzione test di resistenza, se non sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento**
- **Valutazione di coinfezioni (es. HBV, HCV), infezioni genitourinarie, MST (in particolare sifilide) e stato di immunità per infezioni associate a patologie connatali (rosolia, toxoplasmosi, infezione da CMV, ecc).**

Elementi della valutazione ostetrica ad inizio di gravidanza (in aggiunta a quanto sopra)

- **Supplementazione di acido folico fino alla 12 settimana (se non già in atto);**
- **Ricerca di Chlamydia e Mycoplasma su tampone cervicale;**
- **Pap test e colposcopia ed eventuale HPV test (se non effettuati in epoca preconfezionale)**
- **Informazioni comportamentali per evitare di contrarre Toxoplasma (se sierologia negativa);**
- **Consulenza per la diagnosi prenatale (proporre test non invasivi come primo approccio).**

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

In assenza di interventi preventivi, il tasso di trasmissione verticale dell'HIV è di circa il 20%, con la maggior parte delle infezioni che avvengono al momento del passaggio nel canale del parto. Nei paesi sviluppati ed in presenza delle adeguate misure preventive il tasso di trasmissione è inferiore al 2-3%. Un alto livello di viremia ed una bassa conta linfocitaria rimangono i più importanti fattori di rischio, ma non esiste una soglia di carica virale al di sotto della quale si possa escludere la trasmissione dell'infezione [6].

La terapia antiretrovirale agisce riducendo la carica virale materna *prepartum* e al parto e quindi l'esposizione neonatale al virus. Per i farmaci in grado di raggiungere il neonato attraverso la barriera placentare la terapia antiretrovirale determina inoltre una profilassi che può essere definita "pre-esposizione" in relazione all'esposizione del neonato in occasione del parto, che si verifica sia attraverso possibili microtrasfusioni madre-neonato legate alle contrazioni uterine durante il travaglio e il parto, sia alla esposizione diretta al virus durante i contatti con il sangue materno durante il parto.

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto la terapia antiretrovirale è risultata ridurre il rischio di trasmissione anche in presenza di livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto [7, 8]. Per questi motivi, in gravidanza ***si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile.***

Aspetti generali del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Alcuni aspetti della terapia antiretrovirale in gravidanza rimangono non chiariti per la difficoltà di condurre studi clinici randomizzati in questo ambito e per la difficoltà di rispondere a quesiti clinici particolari attraverso studi clinici sia randomizzati che osservazionali. In particolare, non sono disponibili evidenze che indichino quale sia l'epoca ottimale per iniziare il trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione propria al trattamento, quali farmaci e regimi in corso al concepimento sia sicuro

continuare durante la gravidanza, e quale sia l'impatto in termini di sopravvivenza a lungo termine della terapia antiretrovirale in gravidanza [9].

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna antepartum ed intrapartum e sulla profilassi antiretrovirale al neonato. Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4 e di HIV-RNA. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico.

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione materna alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione.

Scenari terapeutici principali

Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analogo rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile.

Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [10-12].

Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza (presenza o meno di indicazione materna al trattamento in aggiunta alla profilassi contro la trasmissione al neonato), l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale [11].

La gravidanza è caratterizzata da importanti cambiamenti fisiologici che intervengono a vari livelli nell'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e la eliminazione dei farmaci. Ridotti livelli plasmatici di farmaci sono stati riportati da vari autori in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, e soprattutto per gli inibitori della proteasi, che mostrano maggiore variabilità rispetto a NRTI e NNRTI [13-15].

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

In generale, non è raccomandato eseguire il monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco (TDM) in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma andrebbe considerato in situazioni particolari (es.: patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, farmaci o regimi particolari richiesti da indicazione materna per i quali non si dispone di dati in corso di gravidanza, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, necessità di definire precisamente i livelli in relazione alla presenza di resistenza, ecc.). Per la gestione di tale problematica, di interesse e complessità crescente si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Monitoraggio virologico in gravidanza: carica virale e resistenza

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione [16-18]. E' quindi particolarmente importante mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza.

Il monitoraggio della carica virale può essere svolto ogni due-tre mesi nelle donne in terapia stabile e con HIV non rilevabile all'ingresso, mentre nelle donne che iniziano il trattamento o che vanno incontro a sue modificazioni in gravidanza è opportuno monitorare più strettamente l'andamento della risposta al trattamento. In tutte le donne è comunque raccomandabile l'esecuzione di una valutazione dell'HIV-RNA intorno alle 34-36 settimane di gestazione.

Fallimento terapeutico

In presenza di fallimento terapeutico virologico occorre modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata allo scopo di garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. A questo scopo è fortemente raccomandato lo svolgimento di un test di resistenza per guidare la scelta del trattamento.

Svolgimento del test di resistenza

L'utilizzo del test di resistenza segue anche in caso di gravidanza le direttive generali riguardanti l'adulto: l'esecuzione di un test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato. L'esecuzione del test dovrebbe essere tempestiva, e l'epoca ottimale per l'inquadramento delle resistenze ai fini della definizione del trattamento in gravidanza è quella preconcezionale.

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

Idealmente, il regime in atto al concepimento dovrebbe essere stato selezionato in epoca preconcezionale secondo criteri che ne assicurino la sicurezza d'uso in gravidanza, in maniera tale che non sia necessario modificarlo o interromperlo nelle prime settimane di gestazione per motivi di sicurezza. Nella prescrizione alle donne in età fertile di farmaci potenzialmente teratogeni (es. efavirenz) o di altri regimi o farmaci caratterizzati da un profilo di tossicità che determina un potenziale rischio aggiuntivo di tossicità in gravidanza (es. acidosi lattica, epatotossicità, diabete), occorre considerare la possibilità di una gravidanza non pianificata e valutare individualmente il rischio/beneficio in relazione alla possibilità di una gravidanza non pianificata. Nelle donne in trattamento antiretrovirale in cui insorga una gravidanza non pianificata, il regime andrà rivalutato il più precocemente possibile in funzione della sua sicurezza d'uso in gravidanza.

Terapia antiretrovirale in donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza

Scelta del regime di trattamento

Qualora esista indicazione materna al trattamento, il trattamento andrà iniziato il prima possibile, anche dal primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione di farmaci che abbia i migliori presupposti di sicurezza in gravidanza.

Qualora l'indicazione al trattamento sia costituita dalla sola profilassi della trasmissione verticale, è possibile considerare e discutere con la donna l'inizio del trattamento dopo il primo trimestre, ma occorre considerare che in assenza di trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni *ante partum*.

Epoca di inizio del trattamento

Non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, indicare un'epoca ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione personale al trattamento [9], ma l'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza, anche considerando la possibilità che la durata della gravidanza sia ridotta per l'insorgenza di parto pretermine.

Potenza del regime

In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti. Nel caso di donne che presentano carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti.

Interruzione del trattamento

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave. Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI, analoghi non nucleosidici), è raccomandabile, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti, sospendere per primi questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI.

Orientativamente, una prosecuzione degli altri farmaci per almeno 7 giorni può essere considerata sufficiente, ma esiste una notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione [19-20]. Recenti dati nazionali, anche se relativi ad un numero limitato di casi di trasmissione e a terapie non esclusivamente HAART ma comprendenti anche mono (10.6%) e bi-terapie (20.0%), suggeriscono che lo svolgimento di interruzioni del trattamento in gravidanza possano costituire un significativo fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale dell'infezione [21].

Considerazioni specifiche di carattere ostetrico-ginecologico in gravidanza

La valutazione ostetrico-ginecologica della madre con HIV non differisce molto da quella della donna non infetta, ma si devono tenere in considerazione i diversi fattori ostetrici potenzialmente in grado di aumentare il rischio di trasmissione del virus HIV dalla madre al neonato (prematurità, rottura delle membrane da più di 4 ore, infezioni del basso tratto genitale e corioamniositi, via del parto, episiotomia e lacerazioni in corso di parto per via vaginale) ed il rischio di effetti avversi della terapia sulla donna, feto e neonato. Oltre alla valutazione TORCH (toxoplasma + rosolia + citomegalovirus + herpes 1-2) ed agli esami di benessere materno da effettuarsi secondo le linee guida per la gravidanza nazionali, è inoltre importante riuscire ad identificare quelle donne che, indipendentemente dall'infezione da HIV, presentano un rischio di parto prematuro. Si consiglia pertanto la identificazione dei fattori di rischio di parto prematuro secondo gli score in uso, la valutazione di infezioni del tratto genitale nel primo trimestre, da ripetersi all'inizio del terzo trimestre, e la valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, da ripetere in epoca successiva su indicazione clinica.

Visto il ruolo delle infezioni genitali nella prematurità e il particolare rischio di parto prematuro nelle gravide con HIV, è essenziale una adeguata prevenzione delle infezioni genitali. Nel caso di evidenza di infezione, si consiglia il trattamento secondo le linee guida per la popolazione generale.

La citologia cervicale per la prevenzione del cervicocarcinoma dovrebbe sempre essere effettuata ad inizio gravidanza, come per la popolazione generale. Dati i rischi specifici che questa popolazione presenta si consiglia l'esecuzione degli esami per il riconoscimento della presenza di HPV, ed eventualmente la caratterizzazione genotipica per l'eventuale identificazione di genotipi ad alto rischio. Se il risultato dello screening suggerisse un approfondimento diagnostico, è possibile effettuare la colposcopia in gravidanza.

E' suggerito di ripetere la colposcopia un paio di volte in gravidanza in caso di CIN ed rimandare il trattamento fino a dopo il parto, a parte ovviamente i casi di carcinoma invasivo.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale precoce va discusso con la donna l'uso di test altamente sensibili non invasivi per la diagnosi di anomalie cromosomiche (esame combinato di translucenza nucale e analiti placentari) da effettuarsi tra le 11 e le 13 settimane di gravidanza, al fine di ricorrere a procedure invasive solo per condizioni di alto rischio accertato. Sebbene il rischio di teratogenicità per esposizione fetale ai farmaci in utero sembra essere minimo, si raccomanda l'esecuzione di almeno un esame di secondo livello ecografico a venti settimane ("anomaly scan") oltre alla comune routine ecografica.

Le procedure invasive prenatali sono state associate in passato con un aumento del rischio di trasmissione verticale dell'HIV, ma con l'uso dei regimi antiretrovirali combinati questi dati non sono stati confermati. Qualora si renda necessaria l'amniocentesi in una paziente con HIV è importante assicurarsi di non attraversare la placenta con l'ago mentre si effettua il prelievo. E' comunque raccomandabile svolgere l'amniocentesi in una situazione di controllo ottimale della replicazione virale. In caso di necessità di

copertura antiretrovirale per donne non ancora in trattamento, è consigliabile selezionare un regime terapeutico contenente farmaci ad elevato passaggio transplacentare.

Alcune complicanze della gravidanza, come la sindrome HELLP e la steatosi epatica acuta, presentano segni e sintomi poco differenziabili dagli effetti degli analoghi nucleosidici che possono associarsi a tossicità mitocondriale (neuropatia, pancreatite, acidosi lattica e steatosi epatica). In passato è stato riportato in letteratura un aumento di incidenza di diabete gestazionale nelle gravide in terapia con inibitori delle proteasi, attualmente discusso. Ancora non ben definito è anche il ruolo dei regimi di combinazione nell'aumentare il rischio di preeclampsia. Sul ruolo della terapia antiretrovirale, particolarmente con inibitori della proteasi, nel favorire il parto prematuro, si è molto discusso, ed il dibattito risulta ancora aperto, anche se negli ultimi anni si sono aggiunte nuove evidenze a favore dell'ipotesi di un ruolo della terapia antiretrovirale di combinazione, particolarmente con inibitori della proteasi, nell'indurre parto pretermine [22-28].

Placenta previa ed abruptio placentae potrebbero aumentare il rischio di infezione fetale con HIV. Sebbene non esista alcuna evidenza relativamente alla strategia migliore in questi casi, è importante bilanciare i rischi di prematurità ed infezione contro la continua anemia materno-fetale.

La donna con HIV che si presenta in travaglio pretermine deve essere valutata in base all'epoca gestazionale ed allo stato delle membrane [29]. Da un punto di vista ostetrico, se l'epoca gestazionale è < 34 settimane e le membrane sono intatte, oltre alla valutazione di eventuali infezioni del tratto genitale, andrebbe eseguita la stimolazione della maturazione polmonare con due dosi intramuscolari di 12 mg di betametasona a distanza di 24 ore. Una terapia tocolitica per ritardare l'espletamento del parto oltre le 48 ore può essere considerata opportuna in questo particolare gruppo di pazienti, dove oggetto della prevenzione non è solo la prematurità lieve ma anche il rischio di trasmissione verticale del virus. Se la donna si presenta con rottura delle membrane e settimana gestazionale >34 andrebbe considerato l'espletamento del parto con taglio cesareo d'urgenza, proprio laddove l'atteggiamento nella popolazione generale sarebbe di attesa.

*Considerazioni sul rapporto rischio-beneficio e sulla sicurezza
d'uso di farmaci antiretrovirali particolari in gravidanza*

Analoghi Nucleos(t)idici (N(t)RTI)

Zidovudina	E' stato il primo farmaco con dimostrata efficacia nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV [30], e la sua inclusione in un regime da iniziare in gravidanza è consigliabile, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente nel regime in atto al concepimento, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità o resistenza, la sua prosecuzione è consigliata.
Lamivudina	Come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, con buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza.
Emtricitabina	Considerato fra gli NRTI una scelta alternativa rispetto alla lamivudina per la quale si hanno più ampie informazioni.
Didanosina	I dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry (APR, che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), avevano indicato in anni passati fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un lieve aumento di neonati con difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern particolare di difetti. Sulla base dell'attuale percentuale di difetti congeniti in neonati con esposizione alla didanosina nel primo trimestre nell'APR (4.6%), e della mancata evidenza di un pattern di difetti, tale aumento non è stato considerato rappresentare un reale segnale di un aumentato rischio malformativo [31].
Tenofovir	I dati disponibili sulla sicurezza d'uso in gravidanza sono ancora limitati, ed esistono preoccupazioni relative a potenziali effetti sulla formazione di osso nel feto e sulla potenziale nefrotossicità in gravidanza. Il farmaco rientra fra quelli da utilizzare in circostanze speciali secondo le linee guida americane 2009 [3]. Il rapporto rischio-beneficio per l'uso in gravidanza può risultare favorevole nelle donne con coinfezione da HBV che necessitano di trattamento per HIV o per HBV, in associazione a nucleosidi attivi sull'HBV (in prima scelta con lamivudina, o alternativamente con emtricitabina). Qualora impiegato, è essenziale un monitoraggio della funzionalità renale.
Abacavir	Considerare se iniziato in gravidanza il possibile rischio di reazioni da ipersensibilità in soggetti predisposti su base genetica (HLA-B*5701).

Situazioni particolari potenzialmente associate all'uso di analoghi nucleosidici:

Acidosi lattica	L'uso combinato di didanosina e stavudina è stato associato ad insorgenza di acidosi lattica, in alcuni casi fatale, fra donne gravide con HIV in terapia prolungata con questi due farmaci [32]. Data la disponibilità di farmaci alternativi e meno tossici, questa combinazione è oggi da ritenersi superata e non raccomandabile in gravidanza [29] o da utilizzare solo se non esistono alternative terapeutiche [3].
Tossicità mitocondriale	Sono stati descritti casi di disfunzione e tossicità mitocondriale in neonati esposti a NRTI in epoca perinatale [33-34]. E' tuttora controverso se in alcuni casi la esposizione a NRTI possa determinare una malattia mitocondriale grave [35-38]. Lo sviluppo di sintomi neurologici gravi o fatali appare comunque raro, e in assenza della dimostrazione di un chiaro ruolo degli NRTI nella sindrome i benefici d'uso in gravidanza in termini di riduzione della trasmissione verticale appaiono decisamente superiori ai rischi.
Efficacia subottimale	Nell'impostazione dei regimi di combinazione, si raccomanda di considerare che un regime composto da tre analoghi nucleosidici ha minori presupposti di efficacia rispetto a regimi che comprendono due nucleosidi più inibitori della proteasi o della trascrittasi inversa.

Analoghi Non Nucleosidici (NNRTI)

Efavirenz	Il suo uso deve essere evitato nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle a rischio di gravidanza per la mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati, e durante il primo trimestre di gravidanza. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui rischi connessi al suo uso in gravidanza. Se la gravidanza viene identificata precocemente, si raccomanda una precoce sostituzione nel primo trimestre di efavirenz con altri farmaci considerati più sicuri in gravidanza.
Nevirapina	Nel valutare il rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza, esistono informazioni non del tutto univoche, soprattutto in relazione al rischio generale di epatotossicità e/o rash e alla possibilità che questo rischio sia più elevato ad alti livelli di CD4+. In donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4+ superiori alle 250 cellule/μL è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza rash associato, anche pericolosa per la vita o fatale [39]. Questo aumentato rischio di epatotossicità in presenza di CD4+ >250 cellule/μL è stato riscontrato in alcuni recenti studi su donne HIV-positivo in gravidanza [40-41], ma non in altri [42]. Peraltro, dati recenti su due coorti multicentriche non hanno confermato la presenza di un aumentato rischio di epatotossicità in gravidanza fra le donne che ricevevano NVP rispetto a quelle che ricevevano altra ART, indicando però che le donne con HIV in gravidanza che ricevevano ART erano a rischio significativamente più elevato di epatotossicità rispetto a donne non gravide [43-44]. Sebbene i dati siano controversi, occorre considerare nella valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso di nevirapina in gravidanza, che è possibile che ci sia un aumentato rischio di epatotossicità anche grave in donne con livelli di CD4 superiori a 250 cellule/μL, particolarmente se iniziano la nevirapina in gravidanza, e che la gravidanza di per se aumenta il rischio di sviluppare epatotossicità in corso di trattamento antiretrovirale.
Etravirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori della Proteasi (IP)

Lopinavir/r	Il lopinavir è fra i vari inibitori della proteasi, quello per cui sono disponibili maggiori informazioni, che complessivamente delineano un favorevole bilancio fra potenza e sicurezza di uso in gravidanza [3, 45]
Nelfinavir	Il farmaco è stato fino al 2007 uno degli inibitori della proteasi di più comune utilizzo, dimostrando un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Nel 2007 è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità. E' stato successivamente reimmesso in commercio nel 2008. Per l'uso in gravidanza, occorre considerare che in studi clinici nell'adulto al di fuori della gravidanza il suo uso in regimi di combinazione è apparso caratterizzato da tassi di risposta inferiore a quelli ottenibili con regimi basati su LPV/r.
Atazanavir indinavir	Le principali preoccupazioni riguardano la possibilità che la sua somministrazione porti ad un aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato. Peraltro per entrambi i farmaci il passaggio transplacentare è limitato e la rilevanza clinica di questo effetto è incerta.
Fosamprenavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Tipranavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Darunavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Situazioni particolari potenzialmente associate all'uso di inibitori della proteasi:

Alterazioni metaboliche	Il loro uso è stato associato, al di fuori della gravidanza, a vari gradi di alterazione del metabolismo glucidico [46-47]. Il loro ruolo nel determinare un rischio aggiuntivo in gravidanza di alterata tolleranza al glucosio o diabete è controverso, dal momento che alcuni studi non hanno mostrato differenze fra donne in trattamento con regimi comprendenti o meno inibitori della proteasi [48-50].
Riduzione dei livelli plasmatici	Da un punto di vista farmacocinetico, per tutti i farmaci di questa classe è possibile che si verifichino riduzioni dei livelli plasmatici durante la gravidanza [51], e per tutti i farmaci (salvo che per il nelfinavir) è raccomandata l'associazione con ritonavir a basse dosi come booster farmacologico.

Inibitori HIV di altre classi

Raltegravir	Sebbene non esistano informazioni sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza, il farmaco, per le sue caratteristiche di rapida dinamica di abbattimento della carica virale, potrebbe essere potenzialmente utile in situazioni di alta carica virale al termine di gravidanza, laddove è necessario ridurre rapidamente la viremia in prossimità del parto.
Maraviroc	non esistono informazioni sul suo uso in gravidanza.
Enfuvirtide	Esistono limitate informazioni sul suo uso in gravidanza. Il farmaco non appare in grado di attraversare la placenta ed è stato recentemente usato in casi sporadici al termine di gravidanza per ridurre la carica virale in prossimità del parto, soprattutto in presenza di virus multiresistente; tuttavia, non sempre è apparso in grado di prevenire la trasmissione [52-57].

Il rischio malformativo

La principale casistica sui difetti congeniti fra neonati con esposizione prenatale ai farmaci antiretrovirali è quella dell'Antiretroviral Pregnancy Registry [31], che raccoglie circa 1500 segnalazioni di gravidanze con HIV per anno, prevalentemente (80% circa) dagli Stati Uniti. Sulla base di oltre 4700 segnalazioni prospettiche con esposizione agli antiretrovirali in gravidanza nel primo trimestre, la prevalenza di difetti congeniti per 100 nati vivi è risultata del 2,8% (IC 95%: 2,4-3,4). tale percentuale era simile a quella osservata per l'esposizione agli antiretrovirali nel secondo o terzo trimestre (2,5%), a quella osservata sull'intera popolazione di oltre 10000 neonati esposti in una qualsiasi epoca della gravidanza ad un trattamento antiretrovirale (2,7%, IC 95%: 2,4-3,0), ed a quella della popolazione generale secondo il sistema di sorveglianza CDC (2,72, IC 95% 2,68-2,76). La percentuale di difetti per i singoli farmaci era compresa fra 1.7% (lopinavir, IC 95% 0.8-3.2) e 4.6% (didanosina, IC95% 2.7-7.3). Il numero di casi osservati con esposizione nel primo trimestre era sufficiente ad escludere per abacavir, atazanavir, efavirenz, emtricitabina, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, stavudina e tenofovir un aumento superiore a due volte del rischio complessivo di difetti congeniti, e per la lamivudina e la zidovudina un aumento superiore a una volta e mezzo del rischio complessivo di difetti congeniti, e un aumento superiore a due volte del rischio di difetti congeniti cardiovascolari e genitourinari [31]. Complessivamente, i dati disponibili non indicano quindi un aumento apparente del rischio malformativo complessivo per l'esposizione agli antiretrovirali in gravidanza, e hanno permesso di escludere un aumento superiore a due volte di questo rischio per la maggior parte degli antiretrovirali di uso comune.

Situazioni terapeutiche particolari

In gravidanza possono presentarsi situazioni particolari derivanti dalle particolari esigenze del trattamento. In particolare, nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, può essere più sicuro iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento.

Un'altra situazione particolare è quella delle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un'occasione di una precedente gravidanza. In questi casi è possibile, soprattutto se è stata svolta terapia con uno o due farmaci, che si siano selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto, considerando la ripetizione del test soprattutto in caso di incompleta risposta al trattamento.

In caso di presenza di coinfezioni da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza e la ribavirina è controindicata. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel postpartum, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel postpartum. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento per tutte le donne durante la somministrazione dei farmaci in gravidanza, all'inizio del trattamento in donne con bassi CD4 per la possibilità di riattivazione dell'HBV o dell'HCV legata all'immunoricostruzione, e nel postpartum in caso di sospensione.

Ripetizione del test HIV nel terzo trimestre

Le donne con un primo test HIV negativo all'inizio della gravidanza e che presentano un rischio di sierconversione per partner sieropositivo, sospetto clinico di infezione acuta o altre situazioni di rischio dovrebbero ripetere il test HIV al terzo trimestre, in un'epoca non troppo vicina alla data presunta per il parto per garantire una adeguata soppressione virale mediante terapia di combinazione in caso di test positivo.

Donne che si presentano in prossimità del parto

Un test HIV, anche considerando il ricorso a test rapidi, dovrebbe essere sempre proposto nelle donne che si presentano tardivamente con status HIV ignoto per implementare in caso di positività le misure preventive possibili secondo l'epoca di presentazione (terapia *ante partum*, *intra partum* o profilassi neonatale). La scelta del regime *intra partum* nel caso in cui non sia stata svolta alcuna terapia *ante partum* dovrà includere comunque zidovudina ev per la sua rapidità di azione e bisognerebbe sempre considerare l'espletamento del parto tramite taglio cesareo. In questa particolare situazione la aggiunta per os di altri farmaci può aumentare l'efficacia del regime, ma occorre considerare il rischio di selezione di ceppi resistenti, particolarmente con l'utilizzo di nevirapina al parto in dose singola. Il suo uso andrebbe quindi considerato in associazione con altri nucleosidici (la zidovudina stessa più la lamivudina) continuati per un periodo di almeno una settimana nel *postpartum* [3].

Modalità del parto

L'espletamento del parto a 38 settimane di gestazione mediante taglio cesareo elettivo, cioè in assenza di attività contrattile e con membrane integre, è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Indipendentemente dalle considerazioni ostetriche a termine di gravidanza, l'espletamento del parto mediante cesareo elettivo è sempre raccomandato in presenza di carica virale rilevabile. Le attuali linee guida fissano, sulla base dell'opinione di esperti, a 1000 copie/mL di HIV-RNA (*Public Health Service Task Force* americana per l'uso dei farmaci antiretrovirali nelle donne con HIV in gravidanza) [3] ed a 50 copie/mL (linee guida EACS) [29] la soglia di carica virale oltre la quale il parto cesareo è raccomandato. In assenza di dati clinici di confronto fra queste due strategie ed in considerazione del profilo rischio/beneficio del taglio cesareo nella gravida con HIV, si ritiene preferibile raccomandare la soluzione maggiormente tutelativa per il neonato, fissando al livello minimo di rilevanza dell'RNA (50 copie/mL) la soglia al di sopra della quale il taglio cesareo è comunque raccomandato.

Per le donne con carica virale non rilevabile non esistono dati conclusivi riguardo al beneficio del parto cesareo, anche in funzione del basso numero dei casi di trasmissione che si osservano in presenza di carica virale non rilevabile. In un recente studio il parto cesareo elettivo rispetto al parto vaginale o cesareo di emergenza risultava ridurre significativamente il tasso di trasmissione anche nel sottogruppo di donne con carica virale non rilevabile; Tale differenza non risultava più significativa dopo aggiustamento per lo svolgimento di terapia antiretrovirale, ma il numero di casi di trasmissione era limitato [58].

Sebbene nelle donne con HIV il taglio cesareo comporti rispetto al parto vaginale un rischio lievemente aumentato di complicanze, principalmente infettive, e soprattutto a carico delle donne con malattia più

avanzata e maggiore immunodeficienza [59-60], queste complicanze sono apparse di frequenza e gravità tali da far tuttora mantenere il bilancio rischio/beneficio fortemente a favore del parto cesareo in virtù dei suoi effetti preventivi sulla trasmissione verticale.

Le situazioni cliniche in cui vi è incertezza circa la sua efficacia sono:

- travaglio iniziato o membrane rotte
- carica virale bassa o non rilevabile: studi osservazionali suggeriscono una riduzione del rischio di trasmissione con il cesareo elettivo anche in presenza di carica virale bassa, mentre non ci sono dati su eventuali differenze di trasmissione fra donne con carica virale non rilevabile (<50 copie/mL) in funzione dello svolgimento o meno di taglio cesareo.

Si ritiene che i possibili benefici nei confronti della trasmissione dell'HIV si riducano progressivamente con la durata dell'intervallo intercorso fra rottura delle membrane e cesareo. In caso di parto per via vaginale è importante evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale.

Si consiglia una terapia antibiotica profilattica perioperatoria in caso di taglio cesareo, in caso di rottura prematura delle membrane e profilattica in caso di parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.

Terapia aggiuntiva intrapartum

La somministrazione di zidovudina ev *intrapartum* in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandabile, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato capacità di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale [7, 8, 61]. La somministrazione ev. *intrapartum* potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione. E' invece incerto se la sua somministrazione possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto. All'inizio della somministrazione ev la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione *antepartum* secondo gli orari previsti, per quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo [62-63], qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina ev.

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione [12] e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre [64]. Nonostante queste osservazioni, e sempre considerando oltre al rischio di favorire fenomeni di resistenza la assenza di evidenze cliniche [65], la nevirapina in dose singola potrebbe essere considerata in associazione ad un regime HAART in situazioni di presentazione tardiva con parto imminente e carica virale plasmatica significativamente elevata, laddove si ritenga, anche in funzione della presenza di condizioni come prematurità importante, che i benefici attesi nel fornire al neonato una copertura maggiore attraverso l'associazione ad un regime HAART di questo farmaco a rapido passaggio placentare e lunga durata di azione possano superare i rischi relativi allo sviluppo di resistenza.

Assistenza materna nel postpartum

La modalità ottimale di assistenza nel *postpartum* è quella che prevede un approccio multidisciplinare e coordinato, pianificato e discusso prima del parto, e che affronti il più organicamente possibile le complesse esigenze della mutata situazione della donna con HIV. I servizi coinvolti, oltre a quelli specialistici di infettivologia, ostetricia e pediatria, comprendono quelli sociali di sostegno, di *counselling* riproduttivo, e laddove necessario, servizi di salute mentale e di trattamento di abuso di sostanze. Il percorso assistenziale e di sostegno dovrebbe essere pianificato prima del parto, e sempre prima del parto andrà discussa la eventuale sospensione del trattamento antiretrovirale nel *postpartum*, da valutare in funzione della situazione clinico-immunologica e delle preferenze della donna. In generale, la prosecuzione del trattamento è raccomandata nelle donne che hanno indicazione al trattamento antiretrovirale per la presenza di nadir di CD4 inferiore alle 350 cellule/ μ L o di malattia da HIV sintomatica in anamnesi. Nelle donne senza indicazione personale al trattamento, il trattamento antiretrovirale andrà interrotto nel *postpartum*. I tempi di interruzione dei singoli

farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci, ed è consigliabile, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze, graduare l'interruzione dei farmaci, con interruzione posticipata dei farmaci ad emivita più corta in maniera da determinare una caduta contemporanea dei livelli plasmatici per tutti i farmaci del regime (es. interruzione degli NRTI 7gg dopo quella degli NNRTI). L'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile, deve essere evitato in quanto costituisce una modalità documentata ed importante di trasmissione *postpartum* dell'HIV [66].

Assistenza postnatale

Nel caso di neonato da madre con status HIV ignoto al parto, il test dovrebbe essere eseguito rapidamente allo scopo di iniziare la profilassi neonatale quanto prima possibile se necessario. La profilassi con antiretrovirali nel neonato è raccomandata in tutti i neonati esposti. Il regime standard è rappresentato da zidovudina per os per sei settimane, iniziando preferibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. La profilassi iniziata dopo più di due giorni è verosimilmente non più efficace. Lo schema standard di somministrazione prevede dosaggi di 2 mg/kg ogni 6 ore, ma dosaggi di 4 mg/kg ogni 12 ore, su cui vi sono ancora dati limitati di farmacocinetica, potrebbero essere preferibili in termini di praticabilità e aderenza. Nei prematuri il dosaggio dovrà essere ridotto per la immaturità del sistema metabolico. La profilassi per os con zidovudina per sei settimane rappresenta lo standard di profilassi postnatale, e non è noto se regimi di combinazione siano più efficaci sulla trasmissione dell'HIV. In generale, i dati sulla efficacia e sicurezza di regimi di combinazione nella profilassi postnatale dell'HIV sono molto limitati. Tuttavia una terapia di combinazione basata sulla zidovudina più altri farmaci può essere considerata ed applicata empiricamente in situazioni in cui il rischio di trasmissione può essere aumentato. Queste condizioni includono:

- incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, soprattutto se il parto è stato espletato per via vaginale;
- assenza di alcuna terapia *ante partum* o *intra partum*;
- presenza di ceppi materni farmacoresistenti.

I regimi ottimali di combinazione in queste situazioni sono ancora poco definiti, e la valutazione del loro impiego deve essere svolta individualmente, confrontando i potenziali benefici in termini di trasmissione con i possibili rischi di tossicità aggiuntiva, soprattutto ematologica [67]. Sebbene il rischio di trasmissione sia basso, la scelta dei farmaci e dei tempi di interruzione dovrà anche essere tale da minimizzare il rischio di resistenza nel caso di infezione del neonato. La selezione del regime da impiegare nel neonato da madre portatrice di ceppi farmacoresistenti andrà discussa con un pediatra con esperienza di trattamento di bambini con infezione da HIV. La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi, e la HIV-DNA PCR costituisce il test di riferimento. I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti fra la nascita ed i 14 giorni di vita, ad un'età compresa fra uno e due mesi, e fra i tre e i sei mesi. Il monitoraggio ematologico e biochimico in generale potrà essere più stretto nei neonati sottoposti a profilassi con regimi di combinazione, ma non è necessario monitorare i livelli sierici di lattato in assenza di sintomi significativi. Tutti i bambini in cui le valutazioni virologiche non abbiano escluso l'infezione da HIV dovranno iniziare al termine delle sei settimane di profilassi antiretrovirale la profilassi anti PCP con cotrimossazolo.

Conclusioni

I dati epidemiologici e l'esperienza clinica indicano che accanto ad una consapevole ricerca di una gravidanza che caratterizza molte donne con HIV, rimane ancora nel nostro paese una grande quantità di donne che non sanno del proprio stato di infezione da HIV, che spesso scoprono proprio in gravidanza la loro condizione di sieropositività o che in alcuni casi completano la gravidanza senza aver svolto il test, precludendo quindi ogni possibilità di applicazione delle misure preventive e terapeutiche qui descritte. Anche negli anni più recenti continuano ad essere segnalati anche in Italia, seppure in numero molto limitato, casi di trasmissione verticale da HIV, per lo più caratterizzati da mancata applicazione delle misure preventive o dal mancato svolgimento del test HIV in gravidanza. La nascita di un bambino infetto è un evento che indica la presenza di mancate opportunità e di possibili barriere all'applicazione di strategie di prevenzione e di intervento [68-70]. Occorre quindi realizzare ulteriori sforzi per identificare e risolvere gli eventuali ostacoli ad una universale ed efficace applicazione delle misure preventive esistenti.

Tabella 1

APPROCCIO AL TRATTAMENTO ART	L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna <i>ante partum</i> ed <i>intra partum</i> e sulla profilassi antiretrovirale al neonato ("schema a tre componenti").
OBIETTIVO DEL TRATTAMENTO ART	Controllo replicazione virale (HIV RNA non rilevabile) al 3° trimestre e in particolare al momento del parto
CRITERI PER IL TRATTAMENTO	Tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA
CRITERI PER L'INIZIO DI ART	Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale (vedi Linee guida adulto) dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile. Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale
MONITORAGGIO EFFICACIA DI ART/TOSSICITÀ ART	Secondo le direttive generali dell'adulto; controlli almeno trimestrali per efficacia; controlli almeno mensili per tossicità.
RESISTENZA	Il test di resistenza va utilizzato secondo le direttive generali riguardanti l'adulto; è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato.
TDM (MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI DI FARMACI)	Non raccomandato; andrebbe considerato in situazioni particolari

Tabella 2

SCENARI	
A. ART NELLE DONNE GIÀ IN TRATTAMENTO AL CONCEPIMENTO	A. Se la donna è già in trattamento si consiglia, effettuata rivalutazione del regime in atto ai fini di sicurezza d'uso in gravidanza, il trattamento andrà proseguito.
B. ART IN DONNE CHE NON HANNO MAI RICEVUTO ANTIRETROVIRALI PRIMA DELLA GRAVIDANZA	B. Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile. Le gravide che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, dovranno ricevere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale.
C. DONNE CHE SI PRESENTANO IN PROSSIMITÀ DEL PARTO	C. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia <i>ante partum</i> o quella <i>intra partum</i> , è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico.
ART IN GRAVIDANZA	Secondo le direttive generali dell'adulto; in particolare in gravidanza: - evitare efavirenz; - usare nevirapina con limitazioni (vedi testo); - preferire (tra gli inibitori della proteasi/ritonavir) lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir; - mantenere, se possibile, l'uso della zidovudina.
FARMACI CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA	Efavirenz Stavudina + didanosina Combinazione di tre NRTI
FARMACI NON CONSIGLIATI PER MANCANZA DATI IN GRAVIDANZA	Tenofovir Etravirina Darunavir/ritonavir; tipranavir/ritonavir Raltegravir, Maraviroc

Tabella 3

TAGLIO CESAREO	Consigliato. Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
PARTO VAGINALE	Può essere considerato in donne in trattamento ARV, HIV-RNA <50 copie/mL, membrane integre.
ZIDOVUDINA e.v. durante il parto	Fa parte dello schema a tre componenti (gravida – parto – neonato) Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
ALLATTAMENTO	Controindicato

PAZIENTE PEDIATRICO ED ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente pediatrico

In un paziente asintomatico, l'inizio precoce della terapia rispetto ad uno procrastinato sino all'insorgere di indicazioni cliniche o immunologiche, è fonte di discussione tra gli esperti.

Nel bambino, la più rapida progressione dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di progressione fornita dai parametri di laboratorio, giustificano raccomandazioni più aggressive che nell'adulto [1, 2]. L'interpretazione clinica del numero dei CD4+ nel bambino deve considerare l'età come una variabile importante. Nei pazienti sotto i 5 anni, il numero assoluto dei CD4+ varia maggiormente con l'età in uno stesso individuo, rispetto alla percentuale [3, 4].

Quindi, nei bambini HIV infetti < di 5 anni, è preferibile monitorare lo stato immunologico con la percentuale di CD4+, mentre il numero assoluto può essere considerato nei bambini più grandi [1, 2].

Bambino di età inferiore ad un anno

L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale. Tale indicazione è oggi condivisa da National Institute of Health [5], World Health Organization [6] e dalle linee guida PENTA [7]. Molti sono i dati e le osservazioni a suo favore.

La storia naturale dell'infezione da HIV e la metanalisi dello studio CASCADE dimostrano un rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita più elevato rispetto ai successivi, per qualunque % di CD4+ [8]. Sfortunatamente, non esiste una soglia virale o immunologica che quantifichi il rischio di progressione dell'infezione nel bambino < 12 mesi con CD4+ normali. Dati di studi osservazionali condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno evidenziato un rischio di mortalità o progressione ad AIDS minore nei lattanti che ricevono cART precocemente rispetto a quelli che iniziano la terapia più tardivamente [9-13]. Da ultimo, lo studio CHER ha dimostrato una minore mortalità in bambini asintomatici con normale % di CD4+ nei quali la cART è iniziata prima della 12-a settimana di vita rispetto ai bambini in cui l'inizio della terapia è procrastinato al raggiungimento di indicazioni cliniche e/o immunologiche [14]. Tuttavia, nel bambino piccolo, le percentuali di fallimento virologico con terapie precoci possono essere più alte che con quelle tardive [15-17], analogamente, rispetto alle età successive, la soppressione virologica richiede un tempo superiore per l'elevata carica virale all'inizio della terapia e una soppressione parziale della carica virale può portare a comparsa di resistenze e a compromissione di future opzioni terapeutiche.

Bambino naïve di età superiore ad un anno

Il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita, ed è comunque minore nei bambini asintomatici o paucisintomatici. Solo in questi pazienti è quindi possibile considerare l'inizio differito della terapia [18]. Nel bambino \geq 12 mesi, la % di CD4+ e la viremia sono fattori indipendentemente predittivi del rischio di progressione clinica o morte e il significato prognostico della % dei CD4+ è variabile con l'età. In particolare, il rischio di progressione o morte entro un anno è maggiore, a parità di CD4+, tra 12 e 59 mesi rispetto alle età successive [19]. Sopra i 5 anni di vita, il rischio di progressione o morte di malattia a un anno è invece più alto con CD4+ < 350 cellule/ μ L, come nell'adulto [8, 14, 19]. In generale, i livelli di HIV-RNA hanno valore prognostico minore rispetto alla conta dei CD4+ [8, 19]. Ciononostante, valori di HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL correlano con un maggior rischio di morte o progressione di malattia a un anno sia sopra che sotto i 5 anni di vita [8, 20, 21].

In Tabella 1 sono riportate le indicazioni all'inizio della terapia antiretrovirale formulate su due fasce d'età.

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

ETÀ	CRITERIO *	NIH [5]	PENTA [7]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			ALTAMENTE RACCOMANDATO
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/μL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	CONSIDERABILE
> 5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	CONSIDERABILE
* Sufficiente un solo criterio				
** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

In tutti i bambini tra 1 e 5 anni o più grandi in cui l'inizio della terapia viene differito, è necessario uno stretto monitoraggio virologico, immunologico e clinico. L'inizio della terapia andrà valutato in base ad aumento della viremia o rapido decremento del numero e/o della % di CD4+.

Compito del pediatra, prima di iniziare una terapia cART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il bambino, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative.

Quale combinazione di farmaci utilizzare nel paziente pediatrico naïve

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici potenti, contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è preservare la funzione immunitaria e ottenere la rapida diminuzione della replicazione virale, fino alla soppressione della viremia. Tali risultati prevengono lo sviluppo di mutazioni e garantiscono il rallentamento della progressione di malattia, riducendo la mortalità. La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naïve: nel caso di infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi. Ad oggi non esistono studi randomizzati di fase III che consentano un confronto diretto degli effetti di differenti cART in età pediatrica. Uno studio comparativo delle combinazioni di 1-a scelta (PENPACT 1) è in corso in Europa e negli Stati Uniti.

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti:

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP)
oppure
- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Una cART con 3 NRTI va riservata a casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).

Scelta del backbone di due NRTI

Attualmente 6 NRTI [*ZDV*, *didanosina* (ddI), *3TC*, *stavudina* (d4T), *abacavir* (ABC) ed *emtricitabina* (FTC)] sono approvati nel bambino di età < 13 anni. La tabella 2 illustra le combinazioni di prima scelta.

Tabella 2 - Combinazioni backbone di NRTI di I-a scelta

ABC	+	3TC oppure FTC
ZDV	+	3TC oppure FTC
ddI	+	FTC
TDF	+	3TC o FTC*
* In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4		

La combinazione *ZDV/3TC* ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata e la sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocittica e neutropenia. Tuttavia, la combinazione *ABC/3TC* ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a *ZDV/3TC* ed è somministrabile in bambini di età ≥ 3 anni [22-24]. E' da segnalare l'associazione tra *abacavir* e sindrome di Steven-Johnson in presenza dell'HLA B*5701. La valutazione di tale assetto genetico è obbligatoria prima di iniziare *abacavir* e il farmaco non è somministrabile al paziente positivo per la mutazione [25]. *3TC* e *ABC* esistono in formulazione liquida e in compresse; per il bambino più grande, esiste la coformulazione. Dati recenti hanno evidenziato nell'adulto una possibile associazione tra tossicità cardiovascolare ed *abacavir* [26, 27]. Attualmente l'indicazione all'uso in prima linea di *abacavir* nel paziente pediatrico naïve non può essere cambiata; l'emergere di nuovi dati potrà richiedere la revisione relativa al suo uso. Nel bambino > 3 anni, la combinazione *ddI + FTC* è un backbone alternativo, per l'uso potenziale in dose unica giornaliera [28]. Gli svantaggi maggiori sono legati a *ddI*: interferenze della sua somministrazione col cibo, effetti collaterali gravi quali neurotossicità e pancreatite. *Tenofovir* (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea nel bambino prepubere [29]. *Tenofovir* non deve essere usato a causa della possibile insorgenza di effetti tossici e/o interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali includenti: *ddI*, *LPV/r*, *ATV*, *tipranavir* (TPV). Il suo uso è indicato negli adolescenti, nei quali può essere usata la nuova formulazione con 3 principi (*TDF + FTC + EFV*). L'uso della *stavudina* (d4T) è sconsigliato nei bambini.

Regimi basati su inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di PI, e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Tuttavia, lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe di farmaci.

Nell'ambito degli NNRTI si consiglia come prima scelta:

- *EFV* associato a 2 NRTI nei bambini di età ≥ 3 anni
- *NVP* associato a 2 NRTI nei bambini di età < 3 anni o richiedenti una formulazione liquida.

EFV è il farmaco preferibile per il bambino ≥ 3 anni in base alla favorevole esperienza dei trial clinici pediatrici [30, 31]. Limite maggiore al suo uso sono gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale che includono: affaticamento, disturbi del sonno, difetti di concentrazione, irritazione, depressione e idee suicide [52]. Il trattamento con *EFV* può inoltre causare *rash* cutaneo, di solito moderato e transitorio [32-33].

NVP, di cui esiste la formulazione liquida, è il farmaco di scelta sotto i 3 anni o per bambini più grandi incapaci

a deglutire le compresse. I problemi connessi col suo uso sono, seppur rari, reazioni di ipersensibilità (sindrome di Steven-Johnson) ed epatite fulminante. La tossicità epatica è comunque meno frequente che nell'adulto [34-36]. All'opposto, le reazioni cutanee e di ipersensibilità sono riportate anche nel bambino [57].

Regimi basati su inibitori delle proteasi (IP)

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su gli NNRTI [38]. Gli effetti indesiderati associati all'uso di PI sono: interazioni con altri farmaci metabolizzati per via epatica, dislipidemia, lipodistrofia ed insulino-resistenza. Le combinazioni di IP potenziato con *ritonavir* sono di prima scelta. *Ritonavir* agisce da inibitore del citocromo P450 3A4, bloccando il metabolismo dell'altro IP ed aumentandone l'emivita.

Nell'ambito degli IP è consigliata di prima scelta l'associazione *lopinavir/ritonavir*:

L'associazione *lopinavir* con booster di *ritonavir* è la più studiata in ambito pediatrico e ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità sia nel paziente naïve che in quello con lunga storia di terapia antiretrovirale [39-41].

Sono considerati IP alternativi:

- *Atazanavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (per bambini ≥ 6 anni)

Atazanavir col booster di *ritonavir* è l'unico IP approvato in monodose sopra i 6 anni. Principale effetto collaterale è l'iperbilirubinemia indiretta, con o senza ittero sclerale e senza danno epatico.

Fosamprenavir col booster di *ritonavir* è ben tollerato ed efficace, anche se l'esperienza pediatrica è inferiore rispetto a quella con *LPV/r*. L'impiego di una dose unica di *fosamprenavir* col booster di *ritonavir* non è raccomandata nel paziente pediatrico.

Darunavir con booster di *ritonavir* è stato recentemente approvato nei bambini di età superiore ai 6 anni. La sua efficacia in ambito pediatrico è dimostrata nel paziente con fallimento virologico, mentre nell'adulto è stata confermata anche nei naïve.

Le nuove linee guida dell'adulto indicano come prima scelta l'impiego di questo farmaco nel naïve [30], mentre le Linee Guida Penta ne suggeriscono l'impiego come possibile alternativa nel bambino \geq ai 6 anni.

A causa della mancanza di dati sufficienti relativi a potenza, tossicità o complessità del regime, è sconsigliato l'uso di *tipranavir*, *saquinavir*, *indinavir*, *ritonavir* a dose piena e di *atazanavir* senza booster di *ritonavir* nei bambini di età < 13 anni e/o di peso inferiore a 39 kg.

Il fallimento della terapia antiretrovirale

Una risposta sub-ottimale o non sostenuta alla terapia antiretrovirale, che si manifesti come deterioramento *clinico*, *immunologico* o *virologico* del paziente, si definisce fallimento terapeutico [5]. A fronte dello sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, la completa soppressione della viremia, il recupero/mantenimento di parametri immunologici e il miglioramento delle condizioni cliniche, sono l'obiettivo terapeutico anche per i pazienti al primo o a successivi fallimenti terapeutici. Il fallimento *virologico* precede usualmente quello *immunologico*. Un fallimento terapeutico non sempre richiede la sostituzione immediata del regime; per determinare un'appropriata strategia di gestione, è necessaria una attenta valutazione delle cause.

Il fallimento virologico

Per fallimento virologico si intende l'incapacità a raggiungere e mantenere una soppressione della replicazione virale sotto il limite di rilevazione di laboratorio. L'insuccesso virologico può manifestarsi secondo due modalità:

- *Incompleta risposta virologica*, ovvero il riscontro in due determinazioni successive di viremia ≥ 400 copie/mL o al di sopra della soglia di rilevazione alla 48-a settimana del nuovo regime antiretrovirale. I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo

necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica [42].

- *Rebound virologico*, ovvero il riscontro ripetuto di una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

Valutazione del fallimento virologico

Per il paziente pediatrico non esiste un consenso sul tempo ottimale in cui operare il cambio terapeutico dopo fallimento virologico. Si attendono i risultati dell'unico studio pediatrico randomizzato multicentrico, PENPACT 1, per definire quale sia il momento più indicato al cambiamento del regime terapeutico, in base alla carica virale. Isolati episodi di viremia o "blips" (es. singoli livelli compresi tra 51 e 1000 copie/mL) possono rappresentare semplicemente variazioni di laboratorio [43], tuttavia, rebounds a livelli più alti (> 1000 copie/mL) e frequenti episodi di viremia aumentano il rischio di fallimento virologico [44, 45].

Il fallimento immunologico

Per definire il fallimento immunologico va considerata la normale variabilità età-dipendente dei valori di CD4+. Si può definire *fallimento immunologico* la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di cART. Nel bambino di età < 5 anni con immunodepressione severa (CD4% < 15%), il mancato incremento \geq al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale costituisce fallimento immunologico; nel bambino \geq 5 anni gravemente immunocompromesso (CD4+ \leq 200 cellule/ μ L), il fallimento è dato dal mancato incremento dei CD4+ \geq 50 cellule/ μ L entro il primo anno dall'inizio della terapia. Nel bambino, il fallimento immunologico si definisce anche come un declino della percentuale di CD4 del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età, oppure, nel bambino \geq 5 anni, come una diminuzione del numero assoluto dei CD4 al di sotto dei livelli pre-terapia al basale (NIH).

Il fallimento clinico

Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostruzione (IRIS). Per *fallimento clinico* si intende: progressivo deterioramento dello sviluppo neuro-cognitivo; declino staturò-ponderale o insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente.

Cause di fallimento terapeutico

In ciascun paziente con incompleta risposta alla terapia, vanno valutate le cause di fallimento e di conseguenza impostate le successive scelte terapeutiche più opportune. Prima di modificare la terapia antiretrovirale è necessario effettuare il test di resistenza genotipica (vedi sezione dedicata) e considerare:

- Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia;
- Eventuali intolleranze farmacologiche;
- Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati.
- Storia terapeutica del paziente;
- Farmaci disponibili.

Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

La mancata soppressione della carica virale determina un deterioramento dello stato immunologico e una progressione clinica di malattia. Sostituire la cART è tanto più urgente quanto più compromessa è la condizione immunologica del paziente; un intervento immediato previene l'accumulo di resistenze legate a mutazioni e la compromissione di future opzioni terapeutiche [46].

Scelta del nuovo regime antiretrovirale

Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile. Se una modifica al regime antiretrovirale è necessaria per anomalie dello sviluppo neurologico, è opportuno includere nel nuovo regime agenti efficaci sul SNC (es. *ZDV*) [47]. Nella scelta dei nuovi farmaci vanno poi considerate palatabilità, numero e dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla cART. Ogni variabile andrà discussa dallo specialista e considerata col paziente o con il tutore. In linea

generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa. La resistenza crociata tra *NVP* ed *EFV* limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI *etravirina* (*ETV*) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a *NVP* ed *EFV* in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di *ETV* è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive. In caso di resistenze pre-esistenti o di pregresso utilizzo di farmaci di tutte le classi disponibili (NRTI, NNRTI e IP), l'approccio è sovrapponibile a quello impiegato per pazienti con pluri-fallimento terapeutico. In questi casi, l'uso di un nuovo regime con solo 2 agenti interamente efficaci è l'opzione migliore. Regimi contenenti *LPV/r* mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP [48, 49]. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*), associati a un inibitore boosterato delle proteasi (*darunavir*), garantisce una risposta virologica migliore [30, 50]. *Maraviroc* e *raltegravir*, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Reintrodurre farmaci prima mal tollerati o per i quali fosse scarsa l'aderenza è possibile se non è documentata resistenza agli stessi principi e se si sono risolti i fattori limitanti l'uso iniziale. Dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire *3TC* in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a *ZDV*, *d4T* e *TDF* [51, 52].

Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato [53]. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.

Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per alcune associazioni di IP (*lopinavir/ritonavir* con *saquinavir* e *lopinavir/ritonavir* con *atazanavir/ritonavir*) [54, 55]. L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci [55, 56].

In caso di estesa resistenza a farmaci vanno considerate terapie *off-label* e l'arruolamento dei bambini in trial clinici con nuovi farmaci. La possibilità di un regime terapeutico efficace si riduce con un elevato numero di resistenze a farmaci di diverse classi farmacologiche. In questi casi è accettabile un regime "non soppressivo", per prevenire l'ulteriore deterioramento clinico-immunologico, in attesa di nuovi farmaci disponibili. Anche in presenza di mutazioni, l'uso di *3TC* in monoterapia o di *3TC/FTC* associati a uno o più NRTI (*ZDV*, *d4T*, *ABC* o *TDF*) può garantire un parziale beneficio clinico-immunologico nonostante la persistenza di viremia [57-59]. Dato che *ETV* mantiene efficacia in presenza di un numero limitato di mutazioni verso gli NNRTI, *EFV* e *NVP* non devono essere proseguiti come parte di un regime fallimentare. La prosecuzione di IP in presenza di fallimento virologico può determinare accumulo di mutazioni verso altri e/o più nuovi IP. Tali mutazioni avvengono lentamente, specialmente se la carica virale è bassa. Tuttavia, l'uso prolungato di IP in presenza di resistenze a questa classe può contribuire a mantenere bassa la viremia ed essere di beneficio per il paziente.

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) è consigliabile in corso di terapia antiretrovirale per i seguenti motivi:

- Variabilità interpaziente delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci a dosi standard.
- Possibile risposta virologica sub-ottimale o fallimento a basse concentrazioni e aumento della tossicità ad elevate concentrazioni di farmaci.

Livelli inadeguati dei farmaci possono derivare da malassorbimento, interazioni farmacologiche, scarsa aderenza, aumentato metabolismo o *clearance* dei farmaci. La TDM è utile per stabilire la dose ottimale di farmaco quando si passa a un nuovo regime in un paziente il cui virus mostri ridotta sensibilità a quel farmaco. L'esistenza di una relazione tra concentrazioni di farmaci antiretrovirali ed effetto virologico definisce l'utilità della TDM. Questa relazione è forte con i IP e gli NNRTI [60]. Tuttavia, anche il mantenimento di concentrazioni sieriche adeguate degli NRTI è importante per la massima attività antivirale [61]. L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino: risposta clinica e virologica diverse dall'atteso; pluri-trattati e con virus poco sensibile ai farmaci; difficoltà nell'assunzione dei farmaci. I limiti della TDM pediatrica includono i tempi di esecuzione, l'alta variabilità dei risultati nello stesso paziente e la limitata disponibilità di laboratori con certificazione adeguata.

Il test di resistenza

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere valutata attraverso test genotipici e fenotipici, entrambi atti a valutare la presenza di virus resistente all'inibitore della trascrittasi inversa, della proteasi o della fusione. Il test

di resistenza è raccomandato in tutti i bambini naïve prima dell'inizio della cART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia. In caso di fallimento virologico deve essere eseguito quando il paziente ha una carica virale ≥ 1000 copie/mL [62], quando è in corso il regime che ha determinato il fallimento o entro le 4 settimane dalla sua interruzione [63, 64]. Se la carica virale è compresa tra 500 e 1000 copie/mL, il test può risultare inattendibile, ma la sua esecuzione va considerata. E' importante ricordare che l'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego, specialmente in presenza di resistenza crociata con farmaci usati in precedenza [65]. Pertanto, la storia terapeutica del paziente è importante per scegliere i nuovi farmaci. Da ultimo, un consulto con un virologo specialista dell'infezione da HIV è raccomandato per interpretare al meglio il test di resistenza.

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'aderenza è il fattore più determinante per la soppressione della viremia in risposta alla terapia antiretrovirale. Studi nell'adulto e nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta con le dosi omesse [66 - 68]. Il processo di preparazione all'aderenza deve essere avviato prima dell'inizio o del cambio della cART e una valutazione dell'aderenza inclusa durante ogni visita. La valutazione deve riguardare aspetti famigliari, sociali e comportamentali che possono influenzare l'aderenza del bambino e della famiglia e permettere di identificare necessità individuali di intervento. L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART. Il monitoraggio dell'aderenza è difficile e ampia la variabilità dei risultati con test differenti [69]. Non di rado, l'aderenza è sovrastimata dal tutore del bambino e/o dal medico. La risposta virologica a un nuovo regime è il metodo più semplice e accurato per stimare l'aderenza, ma ha minor valore nei bambini con lunga storia terapeutica e virus multi resistenti. Altre misure includono un "self report" delle dosi omesse, specialmente negli ultimi giorni, e delle problematiche incontrate nell'assumere i farmaci. Il conteggio delle compresse assunte e avanzate può smascherare problemi di aderenza non evidenti col self report. Strumenti elettronici di monitoraggio (MEMS caps) che registrano l'apertura della confezione su un supporto elettronico nel tappo, possono essere altrettanto efficaci [70-72]. Studi preliminari suggeriscono che monitorare le concentrazioni plasmatiche dei IP e in ogni modo la TDM dei farmaci, può essere utile per identificare la non aderenza. Il miglioramento dell'aderenza si ottiene con strategie incentrate su terapia, famiglia e paziente.

Strategie incentrate sulla terapia:

- Scelta del momento opportuno per iniziare la terapia;
- Scelta del regime terapeutico più semplice;
- Semplificazione del regime terapeutico;
- Scelta dei farmaci più palatabili;
- Scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali;
- Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali.

Strategie incentrate sul paziente e sulla famiglia:

- Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella data degli appuntamenti;
- Utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia;
- Condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico.

Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

L'esposizione alla cART a tempo indeterminato risulta associata, come nell'adulto, a vari tipi di complicanze, prime tra tutte le alterazioni metaboliche [73].

Sindrome lipodistrofica

Questo termine descrive anomalie di distribuzione del grasso periferico e alterazioni del metabolismo glicolipidico. Le alterazioni della composizione corporea si manifestano con tre fenotipi clinici: *lipoatrofia* (perdita di tessuto adiposo sottocutaneo nei distretti periferici), *lipoipertrofia* (accumulo di tessuto adiposo centrale) e la *forma combinata*. In ambito pediatrico, importanti fattori di rischio per lipodistrofia sono: sesso (F>M), pubertà, gravità di malattia, uso di IP e/o d4T e durata complessiva della cART. La lipodistrofia può essere valutata mediante questionari e misure antropometriche- metodiche semplici, economiche ma operatore-dipendenti- oppure con metodiche costose più sensibili come la risonanza magnetica addominale e la DXA che sono il *gold-standard* per valutare massa grassa e magra ed il contenuto intraddominale di grasso. I dati relativi

alla prevenzione e al trattamento della lipodistrofia in età pediatrica non sono ancora esaustivi. In tabella 3 sono fornite le possibili indicazioni.

Tabella 3 - Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia

	LIPOATROFIA	LIPOIPERTROFIA
PREVENZIONE	evitare l'uso di d4T e ZDV	nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale
GESTIONE	modificare la cART sostituendo d4T e ZDV con ABC o TDF	dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale
INTERVENTI CHIRURGICI	trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto.	si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
INTERVENTI FARMACOLOGICI	rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze	possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo.

Dislipidemia: le più recenti linee guida per lo screening della dislipidemia in età pediatrica hanno definito i valori di cut off (95° centile), diversificati per sesso ed età, di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL per bambini ed adolescenti di età 2-20 anni. Nell'ambito delle dislipidemie, si distinguono forme con sola ipercolesterolemia, con una sola ipertrigliceridemia e forme miste. Sono fattori di rischio per dislipidemia il sesso femminile e l'esposizione a regimi cART contenenti d4T ed inibitori delle proteasi (soprattutto *ritonavir*). Attualmente la gestione della dislipidemia del bambino HIV positivo utilizza strategie di intervento validate per la popolazione pediatrica generale: incremento dell'esercizio fisico, astensione dal fumo e dall'alcool e ridotto apporto calorico con la dieta (in particolare grassi e colesterolo). In accordo con le direttive dell'*American Academy of Pediatrics*, interventi farmacologici vanno considerati: in bambini di età ≥ 8 anni con valori di colesterolo LDL > 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL ≥ 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci); in bambini di età < 8 anni con valori di colesterolo LDL > 500 mg/dl. Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare: lovastatina approvata per bambini ≥ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale; atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini ≥ 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).

Alterazioni dell'omeostasi glucidica: disturbi dell'omeostasi glucidica, dall'insulino-resistenza al diabete mellito tipo 2 (DMT2), si sono osservati anche in età pediatrica, sebbene meno frequentemente che nella popolazione adulta. L'eziologia è verosimilmente multifattoriale e in essa vanno considerati la predisposizione genetica, lo stato infiammatorio cronico determinato dall'infezione da HIV, l'azione diretta dei farmaci antiretrovirali, la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo e l'accumulo di grasso periviscerale, nel fegato e nel tessuto muscolare. Le strategie di intervento, diversamente da quanto dimostrato negli adulti, non sono ancora state valutate in età pediatrica. Come nel bambino non HIV infetto, una dieta bilanciata e l'aumento dell'esercizio fisico aerobico rimangono comunque le prime misure di intervento. Farmaci approvati per il trattamento del DMT2 in adulti con infezione da HIV e in bambini obesi, senza infezione da HIV, sono una valida opzione terapeutica anche in bambini con infezione da HIV con diabete ed iperinsulinemia. La metformina è al momento l'unico ipoglicemizzante orale approvato dalla FDA per l'impiego in età pediatrica (per bambini con diabete mellito tipo 2 di età ≥ 10 anni). Se i primi tre interventi non sono sufficienti considerare l'uso di insulina esogena.

Complicanze cardiovascolari: sebbene le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi non si manifestino fino all'età adulta-senile, l'aterosclerosi è un processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia. La misura dello spessore intimale (IMT) delle carotidi con ecocolor Doppler ad alta risoluzione, è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica. L'esame non è invasivo e facilmente eseguibile anche nei

bambini. Recenti studi condotti in coorti pediatriche [74-76] hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.

Tossicità mitocondriale: in bambini con infezione da HIV esposti a cART contenente NRTI, sono state documentate manifestazioni di tossicità mitocondriale, di cui la principale è l'aumento di acido lattico plasmatico (>2 mmol/L), che può rimanere asintomatico o determinare manifestazioni cliniche di varia entità: nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica (lattato tra 2.1 e 5 mmol/L) fino al quadro di severa acidosi (lattato > 5 mmol/L) con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia. In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici. In tabella 4 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

Tabella 4 - Gestione dell'iperlattacidemia nel paziente in terapia cART

Acido Lattico (mmol/L)	Sintomi	Terapia cART	Terapia di supporto
≤2	No	Nessuna modifica	No
≤2	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
>5	Si	Sospendere cART	Si
>10	No	Sospendere cART	Si
>10	Si	Sospendere cART	Si

Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio. Nonostante non vi siano sufficienti evidenze in merito, la somministrazione di tiamina e riboflavina – importanti per la funzionalità mitocondriale – e la supplementazione con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.

APPENDICE FARMACOLOGICA

FARMACI ANTIRETROVIRALI UTILIZZABILI PER LA TERAPIA IN EPOCA NEONATALE			
PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Abacavir (ABC)	NRTI	NON APPROVATO	2 mg/Kg/dose BID
Didanosina (DDI)	NRTI	≥ 14 giorni: 100 mg/m ² BID	50-100 mg/ m ² BID
Lamivudina (3TC)	NRTI	< 30 gg. 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • < 14 gg: dose non definita • ≥ 14 giorni 150-200 mg/m² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m² BID • dose massima/die=400 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • < 14 gg: dose non definita • ≥ 14 giorni 150-200 mg/m² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m² BID (dose massima/die=400 mg)
Stavudina (d4T)	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • <13 giorni: 0,5 mg/Kg BID • ≥ 13 giorni : 1 mg/Kg BID 	<ul style="list-style-type: none"> • < 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID • > 13 giorni : 1 mg/Kg BID
Zidovudina (ZDV)	NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuri - Endovena: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID - Orale: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 SG: 2mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID • Neonato a termine Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale:: 2 mg/Kg QID 	<ul style="list-style-type: none"> • Orale: - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID - Prematuri: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID • Endovena: -Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID -Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: NRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 mesi: 8mg/kg BID (<i>Dose max 600mg/die</i>) Adolescente/adulto: 300 mg BID o 600 mg QD 	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
Didanosina (DDI)	<ul style="list-style-type: none"> Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire) 	<ul style="list-style-type: none"> Videx® polvere soluzione orale: <ul style="list-style-type: none"> 2 settimane- 8mesi : 100 mg/m² BID 8 mesi: 90-150 mg/ m² BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID Videx EC® <ul style="list-style-type: none"> da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**: <ul style="list-style-type: none"> < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD 	<p>Dal 3°mese: polvere</p> <p>Dal 6°anno: capsule</p>	
Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> Emtriva® capsule 200mg Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 4 mesi-17 anni: <ul style="list-style-type: none"> soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) capsule ≥33 Kg: 200 mg QD Adolescente/adulti: 200 mg QD o 24 ml QD 	Dal 4° mese	
Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> Epivir® soluzione orale 10mg/ml Epivir® compresse 150mg, 300mg 	<ul style="list-style-type: none"> < 30 giorni: 2 mg/kg BID ≥ 30 giorni: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID Adolescente/Adulto ≥ 50 Kg: 150 mg BID o 300 mg QD 	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
Stavudina (d4T)	<ul style="list-style-type: none"> Zerit® capsule 20, 30, 40mg Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml 	<ul style="list-style-type: none"> Nascita-13 gg: 0.5 mg/Kg BID da 14 gg a 30 kg: 1 mg/kg BID > 30 Kg: 30 mg BID ≥ 60 Kg: 40 mg BID 	Dalla nascita	
Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> Viread® compresse rivestite 245 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 anni: 1 cpr QD 	Dal 18° anno	Linee guida NIH: 2-8 anni: 8 mg/Kg QD > 8 anni: 210 mg/m ² QD (dose max 300 mg QD)
Zidovudina (AZT, ZDV)	<ul style="list-style-type: none"> Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL (da mettere nel neonato) 	<ul style="list-style-type: none"> Lattante-bambino <ul style="list-style-type: none"> < 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m² BID Infusione: 120 mg/m² QID Di recente approvazione: <ul style="list-style-type: none"> 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID 	Dalla nascita	<p>Bambini: 180 mg/m² BID</p> <p>Adolescente: 250 mg BID</p>

* Le capsule non devono essere aperte

** La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: CLASSE NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
<p align="center">Nevirapina (NVP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Viramune® sciroppo 10mg/ml • Viramune® compresse 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mesi: 150 mg/m² QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150-200 mg/m² BID (dose max 400 mg/die) • Adolescente/adulto (≥50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID 	<p align="center">Dal 2° mese</p>	<p align="center">> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)</p>
<p align="center">Efavirenz (EFV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sustiva® sciroppo 30mg/ml • Sustiva® capsule 50,100,200mg • Sustiva® compresse 600mg 	<p>Soluzione orale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 anni: 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml) • >5 anni: 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml) • Capsule: 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD 	<p align="center">Dal 3° anno</p>	
<p align="center">Etravirina (EFV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Intelence® compresse 100mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio dell'adulto: 200 mg BID 	<p align="center">Non approvato per uso pediatrico</p>	

FARMACI ANTIRETROVIRALI PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE: CLASSE DEGLI IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI da trial clinici
Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> Reyataz® capsule, 150 mg, 200 mg, 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg ATV + 100 mg RTV QD 	Dai ≥ 6 anni	<ul style="list-style-type: none"> Macassa et al. Pediatr Infect Dis J 2006;25: 809-814 - >30 kg; - 30-50 Kg : ATV 200 mg + RTV 100 mg QD - 50 kg ATV 300 mg + RTV 100 mg QD
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 600 mg DRV + 100 mg RTV BID 	Dai 18 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio TMC 114-C212: -20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID -30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID ->40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID
Fosamprenavir (fAPV)	<ul style="list-style-type: none"> Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Paziente naïve - >6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV Oppure 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg). Paziente ARV experienced: >6 years: 18 mg/kg (maximum dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg) BID. 	Dai 6 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio APV 20003: - 6-12 anni naïve: 18mg/Kg fASV+ 3mg/kg RTV BID Studio APV 29005: - 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	<ul style="list-style-type: none"> Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥6 mesi-18 anni: 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m² BID ≥6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV: 300 LPV/ 75 RTV mg/m² BID Adolescente (>18 aa)/Adulto: 400 LPV/ 100 RTV mg/m² BID 	Dal 2° anno	<ul style="list-style-type: none"> Trial in corso nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300mg/m² LPV+ 75 mg/m² RTV BID Adulto (≥18 aa) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
Nelfinavir (NFV)	<ul style="list-style-type: none"> Viracept® polvere 50 mg/g Viracept® compresse rivestite 250 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 2-13 aa: 45-55 mg/Kg BD o 25-35 mg/kg TID ≥13 aa: 1.250 mg BD o 750 mg TID 	Dal 2° anno	
Ritonavir (RTV)	<ul style="list-style-type: none"> Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg 	<p>Attualmente l'uso di RTV è solo come booster.</p> <p>La Full dose puo' essere utilizzata in speciali circostanze:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2mesi-13 anni: 350-450 mg/m² BID (dose max 600 mg) [iniziare con 250 mg/m² BID, aumentando di 50 mg/m² ogni 2-3 gg] Adolescenti/Adulti: 600 mg BID 	Dal 2° anno	
Saquinavir (SQV)	<ul style="list-style-type: none"> Invirase® compresse 500 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Adolescenti/Adulti: 1000 mg + 100 RTV BID 	Da 16 anni	
Tipranavir (TPV)	<ul style="list-style-type: none"> Aptivus® capsule 250 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 anni: 500 mg + 200 RTV BID 	Da 18 anni	<ul style="list-style-type: none"> Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m² BID

FARMACI ANTIRETROVIRALI DI ULTIMA GENERAZIONE PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE

Enfuvirtide (T20)	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 aa: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg) • Adolescente (>16 anni)/Adulto: 90 mg (1 fl) BID s.c. 	≥ 6 aa
Maraviroc	Celsentri cp 150 e 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 anni: -150 mg BD se associato ad altri PI (con l'eccezione del TPR/RTV) -300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP -600 mg BD se associato ad EFV 	≥ 16 anni
Raltegravir	Isentress cp da 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 16 anni: 400 mg BD 	≥ 16 anni

PAZIENTE PEDIATRICO E ADOLESCENTE: TABELLE DI RIFERIMENTO

CRITERI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN ETÀ PEDIATRICA				
ETÀ	CRITERIO *	NIH [5]	PENTA [7]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			ALTAMENTE RACCOMANDATO
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/μL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	CONSIDERABILE
> 5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4+	ALTAMENTE RACCOMANDATO
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	CONSIDERABILE
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA

Regimi basati su NNRTI (1 NNRTI + 2 NRTI)	1 ^a scelta	<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz (bambini \geq 3 anni). • Nevirapina (bambini < 3 anni o che richiedano formulazione liquida).
	2 ^a scelta	<ul style="list-style-type: none"> • Nevirapina (bambini \geq a 3 anni).
Regimi basati su IP (1 PI + 2 NRTI)	1 ^a scelta	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir/ritonavir
	2 ^a scelta (ordine alfabetico)	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/ ritonavir (bambini \geq 6 anni). • Darunavir/ritonavir (bambini \geq 6 anni). • Fosamprenavir/ritonavir (bambini \geq 6 anni).
	IP sconsigliati	<ul style="list-style-type: none"> • Tipranavir, saquinavir, indinavir • Ritonavir a dose piena • Atazanavir senza booster di ritonavir (in bambini di età <13 anni e/o < 39 kg).
Selezione dei 2 NRTI		<ul style="list-style-type: none"> • ABC* + 3TC oppure FTC • ZDV + 3TC <i>oppure</i> FTC • ddI + FTC • TDF + 3TC o FTC**

IL test per HLA B 5701, deve essere eseguito prima dell'inizio di terapia con abacavir e questo farmaco nono deve essere somministrato se il test è positivo.

**In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4

L'uso di un regime basato su 3 NRTI va riservato solo a casi particolari (es. terapia antitubercolare associata)

L'uso della stavudina (d4T) è sconsigliato nei bambini.

CRITERI DI DEFINIZIONE DI FALLIMENTO VIROLOGICO, IMMUNOLOGICO E CLINICO

IL FALLIMENTO VIROLOGICO*	<u>Incompleta risposta virologica alla terapia</u>	<ul style="list-style-type: none"> Viremia ≥ 400 cp/ml <p align="center"><i>Oppure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Viremia al di sopra della soglia di rilevazione <p align="center">in due determinazioni successive alla 48° settimana del nuovo regime antiretrovirale</p>
	<u>Rebound virologico</u>	<ul style="list-style-type: none"> Viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica
IL FALLIMENTO IMMUNOLOGICO	<u>Incompleta risposta immunologica alla terapia</u>	<p><u>bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa ($CD4+ \leq 200$ cell/μL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mancato incremento dei $CD4+ \geq 50$ cell/μL entro il primo anno dall'inizio della terapia <p><u>bambino < 5 anni con immunodepressione severa ($CD4\% < 15\%$):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mancato incremento \geq al 5 % del valore di $CD4+$ rispetto al baseline
	<u>Declino immunologico</u>	<ul style="list-style-type: none"> Diminuzione della percentuale di $CD4+$ del 5% rispetto ai valori al baseline ad ogni età Diminuzione del numero assoluto dei $CD4+$ al di sotto dei livelli pre-terapia al baseline in bambini di età ≥ 5 anni
IL FALLIMENTO CLINICO**	<u>Deterioramento progressivo dello sviluppo neurocognitivo</u>	<p><u>Due o più dei seguenti reperti in documentati in ripetute valutazioni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ritardo della crescita cerebrale declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici encefalopatia motoria
	<u>Ritardo di crescita</u>	<ul style="list-style-type: none"> Persistente declino nella velocità di crescita ponderale nonostante adeguato apporto nutrizionale e in assenza di altra spiegazione
	<u>Infezioni</u>	<ul style="list-style-type: none"> Insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente.

*I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica.

** Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostruzione (IRIS).

FATTORI DA VALUTARE IN CASO DI FALLIMENTO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN CORSO, PRIMA DEL CAMBIO TERAPEUTICO

Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia
Eventuali intolleranze farmacologiche
Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati, quindi potenzialmente tossici
Storia terapeutica del paziente
Farmaci disponibili

CRITERI GENERALI PER LA SCELTA DEL NUOVO REGIME TERAPEUTICO IN SEGUITO A FALLIMENTO

Il cambio andrà effettuato sulla base della conoscenza della storia terapeutica del paziente e sul test di resistenza antiretrovirale.
Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, cui il virus è sensibile.
Se una modifica al regime antiretrovirale è necessaria per anomalie dello sviluppo neurologico, è opportuno includere nel nuovo regime agenti efficaci sul SNC (es. <i>ZDV</i>).
Nella scelta dei nuovi farmaci vanno considerate palatabilità, numero, dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla cART.
In linea generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandato sostituire a questo un IP; se la cART fallita era basata su un IP, è raccomandato sostituire a questo un NNRTI.

CAMBI TERAPEUTICI RACCOMANDATI

Regime precedente	Possibili cambi raccomandati
2 NRTIs + NNRTI	• 2 NRTIs ¹ + IP
2 NRTIs + IP	• 2 NRTIs ¹ + NNRTI ² • 2 NRTIs ¹ + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³ • NRTIs ¹ + NNRTI ² + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³
3 NRTIs	• 2 NRTIs ¹ + [NNRTI ² o IP] • NRTIs ¹ + [NNRTI ² + IP]
Regimi falliti includenti: NRTI, NNRTI, IP	• >1 NRTI ¹ + PI di nuova generazione con booster di ritonavir a bassa dose ³ • >1 NRTI + doppio PI con booster di ritonavir (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) ⁴ • NRTI(s) + PI alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³ + Enfuvirtide ⁵ and/or CCR5 ⁶ antagonist and/or integrase inhibitor ⁶ L'uso di regimi contenenti fino a 3 PI e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci.

1.La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive e i principi attivi andranno scelti sulla base del test di resistenza; inoltre, dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire *3TC* in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a *ZDV*, *d4T* e *TDF*.

2.La resistenza crociata tra *NVP* ed *EFV* limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI *etravirina* (ETV) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a *NVP* ed *EFV* in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici.

3.Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi PI.

4.Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per le associazioni di PI *lopinavir/ritonavir* con *saquinavir* e *lopinavir/ritonavir* con *atazanavir*.

5.*Enfuvirtide*, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.

6.*Maraviroc* e *raltegravir*, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*), associati a un inibitore boosterato delle proteasi (*darunavir*), garantisce una risposta virologica migliore

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI

- Il TDM serve per valutare la concentrazione degli NNRTI e dei PI (non degli NRTI) utilizzati nella terapia antiretrovirale
- Il TDM è uno strumento utile per monitorare la terapia e non può essere usato da solo per comprendere le cause del fallimento terapeutico
- Il dato ottenuto con il TDM deve essere sempre interpretato con il farmacologo clinico

L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino:

- Risposta clinica e virologica diverse dall'atteso
- Pazienti pluritrattati con virus con ridotta sensibilità ai farmaci
- Pazienti con potenziali difficoltà nell'assunzione dei farmaci includente una dieta sub-ottimale, malassorbimento, dosaggio scorretto, errori di somministrazione da parte del tutore o problemi di aderenza

II TEST DI RESISTENZA *

Raccomandazioni alla esecuzione del test di resistenza	<ul style="list-style-type: none">• In tutti i bambini prima di iniziare la terapia.• In tutti i bambini prima di cambiare la terapia.
Indicazioni all'esecuzione del test di resistenza genotipico	<ul style="list-style-type: none">• L'esecuzione del test è indicata quando la terapia ARV fallita è ancora in corso o è sospesa da non oltre 1 mese.• La raccomandazione attuale all'esecuzione del test di resistenza genotipico prevede una carica virale ≥ 1000 cp/ml. La sua esecuzione può essere considerata anche con carica virale inferiore, compresa tra 500 e 1000 cp/mL, sebbene possa risultare inattendibile.
Interpretazione del test di resistenza genotipica	<ul style="list-style-type: none">• L'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego.• Possono essere presenti resistenze crociate e mutazioni archiviate ai farmaci usati in precedenza.• Il consulto di un virologo o di database disponibili online è consigliabile per interpretare al meglio il risultato dei test di resistenza.

* L'aggiunta del test fenotipico al test di resistenza genotipico è generalmente preferibile per pazienti con note o sospette multiple e complesse resistenze ai farmaci antiretrovirali, specialmente agli IP.

CONSIDERAZIONI SULL'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE E STRATEGIE PER IL SUO MIGLIORAMENTO

Considerazioni generali:

Il successo virologico si ottiene con un'aderenza > 95% alle dosi corrette di terapia.

L'aderenza alla terapia del bambino e dell'adolescente dipende dalla struttura familiare (genitori e/o tutori) ed è più difficile nell'età adolescenziale.

La difficoltà a mantenere una perfetta aderenza è legata a vari fattori tra i quali la palatabilità dei farmaci, la complessità dei regimi terapeutici e la difficoltà di somministrazione (bambino fuori casa o visite di estranei).

Interventi sulla terapia	Interventi sul paziente e sulla famiglia
<ul style="list-style-type: none"> • scelta del momento opportuno per iniziare la terapia; • scelta del regime terapeutico più semplice; • semplificazione del regime terapeutico; • scelta dei farmaci più palatabili; • scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali; • prevenzione e trattamento degli effetti collaterali. 	<ul style="list-style-type: none"> • coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella scelta della cadenza degli appuntamenti. • utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia. • condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico

EFFETTI METABOLICI ASSOCIATI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Sindrome lipodistrofica

❖ Anomalie di distribuzione del grasso periferico (*lipoatrofia*, *lipoipertrofia*, *forma combinata*)

I dati relativi a prevenzione e trattamento della lipodistrofia in età pediatrica sono ancora poco esaustivi.

In tabella 15 sono fornite le possibili indicazioni.

Dislipidemia:

❖ Gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico (*ipercolesterolemia*, *ipertrigliceridemia*, *forme miste*).

Interventi farmacologici (illustrati in tabella 16) vanno considerati:

- In bambini di età ≥ 8 anni con valori di colesterolo LDL > 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL ≥ 160 mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci);
- In bambini di età < 8 anni con valori di colesterolo LDL > 500 mg/dl

Alterazioni dell'omeostasi glucidica:

❖ insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (osservati anche in pediatria, sebbene con minor frequenza rispetto all'adulto)

Interventi:

- dieta bilanciata
- esercizio fisico aerobico
- metformina quale unico ipoglicemizzante orale approvato dall' FDA per l'impiego in età pediatrica (in bambini con diabete mellito tipo 2 di età ≥ 10 anni).
- considerare l'uso di insulina esogena se i primi tre interventi non sono sufficienti.

Complicanze cardiovascolari:

❖ aterosclerosi : processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia.

- Lo spessore intimale (IMT) delle carotidi è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica.
- Studi condotti in coorti pediatriche hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.

Tossicità mitocondriale:

❖ aumento di acido lattico plasmatico (asintomatico o associato a manifestazioni cliniche quali nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica fino al quadro di severa acidosi con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia)

In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici. In tabella 17 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA		
	LIPOATROFIA	LIPOIPERTROFIA
PREVENZIONE	Evitare l'uso di d4T e ZDV	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale
GESTIONE	Modificare la cART sostituendo d4T e ZDV con ABC o TDF	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale
INTERVENTI CHIRURGICI	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto.	Si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
INTERVENTI FARMACOLOGICI	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo.

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI			
Classe dei farmaci	Principale meccanismo d'azione	Esempio di farmaci	Effetti collaterali
Statine*	Inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coA reductasi	Lovastatina* Simvastatina* Pravastatina* Atorvastatina* Fluvastatina*	<ul style="list-style-type: none"> Miopatia Rabdomiolisi Aumento delle transaminasi epatiche teratogenicità
Resine	Sequestrante degli acidi biliari	Colestiramina	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi gastrointestinali Crampi Stipsi Meteorismo
Bloccanti dell'assorbimento di colesterolo	Inibitori selettivi dell'assorbimento di colesterolo	Ezetimide	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi gastrointestinali

*Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare:

- lovastatina approvata per bambini ≥ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale;
- atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini ≥ 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).

GESTIONE DELL'IPERLATTACIDEMIA NEL PAZIENTE IN TERAPIA CART			
Acido Lattico (mmol/L)	Sintomi	Terapia cART	Terapia di supporto
≤ 2	No	Nessuna modifica	No
≤ 2	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
>5	Si	Sospendere cART	Si
>10	No	Sospendere cART	Si
>10	Si	Sospendere cART	Si

Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio. La somministrazione di tiamina e riboflavina e con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI GENERALI

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

1. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC, In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am. Psychol.* 1992 Sep; 47 (9):1102-14.
2. Arroll B, Khin N, Kerse N, Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ.* 2003 Nov 15;327 (7424):1144-6.
3. Glass TR, De Geest S, Hirschel B, Battegay M, Furrer H, Covassini M, Vernazza PL, Bernasconi E, Rickenboch M, Weber R, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study, Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther.* 2008;13 (1):77-85.
4. Ickovics JR, Meade CS, Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS Care* 2002 Jun;14 (3): 309-18.

DIAGNOSTICA VIRO-IMMUNOLOGICA

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
2. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? *Bollettino di informazione sui farmaci* XIII 2006 n.5:217-221.
3. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996 May 24;272(5265):1167-70. Erratum in: *Science* 1997 Jan 3;275(5296):14.
4. Sloma CR, Germer JJ, Gerads TM et al: Comparison of the Abbott RealTime Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Assay to the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test: Workflow, Reliability, and Direct Costs_ *J Clin Microb*, 2009, 47(4); 889-95;
5. Wirden M, Tubiana R, Marguet F et al: Impact of Discrepancies between the Abbott RealTime and Cobas TaqMan Assays for Quantification of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group M Non-B Subtypes_ *J Clin Microb* 2009, 47(5), 1543-45;
6. Babady NE, Germer JJ and Yao JDC: Results of the Abbott RealTime HIV-1 Assay for Specimens Yielding "Target Not Detected" Results by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test *J Clin Microb* 2010, 48(3); 969-71.
7. Geretti AM, Doyle T, Smith C et al: Association between low-level viremia below 50 copies/mL and risk of virologic rebound in HIV-infected patients receiving Highly active antiretroviral therapy. *CROI 2010*, abs 505.
8. Riva C, Caramma L, Dehò L, Corvasce S, Prati F, Pranzetti M, Ciccozzi M, Capetti A, Suligo B, Balotta C. The estimation of time of infection by an antibody avidity assay indicates that actual TDR rate may be underestimated in seroconverters as defined by epidemiological data. 5th EHDRW Cascais 28-30 March 2007. Abstract 3.
9. Alteri C, Svicher V, Gori C et al, Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:111.
10. Bracciale L, Colafigli M, Zazzi M et al: Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy: evolution over 12 years and predictors; *J Antimicrob Chem*.
11. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN, Freedberg KA. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1316-23. Epub 2005 Sep 23.
12. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, DiGiambenedetto S, Cauda R, De Luca A. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):369-79.
13. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2195-9. Erratum in: *Lancet* 1999 Sep 25;354(9184):1128.
14. Corzillius M, Muhlberger N, Sroczynski G, Jaeger H, Wasem J, Siebert U. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther*. 2004 Feb;9(1):27-36..
15. Waters L, Mandalia S and Asboe D: Successful use of genotypic resistance testing in HIV-1-infected individuals with detectable viraemia between 50 and 1000 copies/ml; *AIDS* 2006, Vol 20(5):778-779.

16. Codoñer FM, Poul C, Thielen A et al: Ultradeep Sequencing Refines Phenotypic Predictions to Darunavir, Etravirine, and Other Protease and Reverse Transcriptase Inhibitors in Heavily Pre-Treated Subjects Infected with Multidrug Resistant HIV-1. CROI 2010, abs 567
17. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Shapiro J, Viciano P, González J et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice:the Havana Trial. AIDS 2002, 16:209-218.
18. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, De Luca A, Mazzotta F, Antinori A, Ladina N, Micheli V, Orani A, Patroni A, Villani P, Lo Caputo S, Moretti F, Di Giambenedetto S, Castelnuovo F, Maggi P, Tinelli C, Carosi G; RADAR-MASTER Study Group. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rules-based or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. Clin Infect Dis. 2005 Jun 15;40(12):1828-36. Epub 2005 May 12.
19. Harrigan PR, Wynhoven B, Brumme ZL, Brumme CJ, Sathya B, Major JC, de la Rosa R, Montaner JS. HIV-1 drug resistance: degree of underestimation by a cross-sectional versus a longitudinal testing approach. J Infect Dis. 2005 Apr 15;191(8):1325-30. Epub 2005 Mar 16.
20. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, Asselin JJ, Cheung PK, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. J Infect Dis. 2005 Aug 1;192(3):466-74. Epub 2005 Jun 23.
21. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, Mayer H, Goodrich J, Whitcomb J, Gazzard BG. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J Infect Dis 2005 Mar 15; 191:866-872.
22. Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. J Infect Dis 2006 Jul 15; 194(2): 238-246.
23. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, Coakley E, Greaves W, Godfrey C, Skolnik PR, Timpone J, Rodriguez B, Gulick RM. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. Clin Infect Dis 2007; 44 (4):591-5.
24. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, Bates M, Williamson DW, McCune JM, Price RW, Spudich SS, Lampiris H, Hoh R, Leigler T, Martin JN, Deeks SG. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. J Infect Dis 2006; 194:926-30.
25. Melby T, Despirito M, DemasiR, Greenberg M, Heilek-Snyder G, and Graham N.HIV-1 Co-receptor Tropism in Triple-class-experienced Patients: Baseline Correlates and Relationship to Enfuvirtide Response. 13th CROI Denver 5-8 Feb 2006 Abstract 233.
26. Skrabal K, Low AJ, Dong W et al: Determining Human Immunodeficiency Virus Coreceptor Use in a Clinical Setting: Degree of Correlation between Two Phenotypic Assays and a Bioinformatic Model. J Clin Microbiol 2007; 45(2) 279–284.
27. Sánchez V, Masiá M, Robledano C et al; A highly sensitive and specific model for predicting HIV-1 tropism in treatment-experienced patients combining interpretation of V3 loop sequences and clinical parameters; CROI 2010 abs 543.
28. Pou C, Codoñer FM, Thielen A et al: High Resolution Tropism Kinetics by Quantitative Deep Sequencing in HIV-1 Infected Subjects Initiating Suppressive First-Line Antiretroviral Therapy; CROI 2010 abs 544.
29. Swenson LC, Dong W, Mo T et al: Large-Scale Application of “Deep” Sequencing Using 454 Technology to HIV Tropism Screening; CROI 2010 abs 545.

30. McGovern R, Dong W, Zhong X et al; Population-based Sequencing of the V3-loop Is Comparable to the Enhanced Sensitivity Trofile Assay in Predicting Virologic Response to Maraviroc of Treatment-naïve Patients in the MERIT Trial, abs 92, CROI 2010.
31. Soriano V, Perno CF, Kaiser R et al: When and how to use maraviroc in HIV-infected patients AIDS 2009, 23:2377–2385.
32. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Correlation between genotypic predictions based on V3 sequences and phenotypic determination of HIV-1 tropism AIDS 2008, 22:F11–F16.
33. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Genotypic Prediction of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF02-AG Tropism_ J Clin Microb, 2009, 47(7) 2292–2294.
34. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al: Prediction of HIV Type 1 Subtype C Tropism by Genotypic Algorithms Built From Subtype B Viruses (J Acquir Immune Defic Syndr 2010;53:167–175.
35. Fransen S, Gupta S, Danovich R et al: Loss of Raltegravir Susceptibility by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is Conferred via Multiple Nonoverlapping Genetic Pathways J VIROL 2009, 83(22) 11440–11446.
36. Buzon MJ, Dalmau J, Puertas MC et al: The HIV-1 integrase genotype strongly predicts raltegravir susceptibility but not viral fitness of primary virus isolates; AIDS 2010, 24:17–25.
37. Geretti AM, Fox ZV, Booth CL et al, Low-Frequency K103N Strengthens the Impact of Transmitted Drug Resistance on Virologic Responses to First-Line Efavirenz or Nevirapine-Based Highly Active Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2009, 52(5) 569-73.
38. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA et al, Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1 That Lead to Early Therapy Failure in Treatment-Naïve and -Adherent Patients CID 2009:48.
39. Halvas EK, Wiegand A, Boltz VF et al, Low Frequency Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Resistant Variants Contribute to Failure of Efavirenz-Containing Regimens in Treatment-Experienced Patients J Infect Dis 2010; 201:672–680.
40. Goujard C, Bonarek M, Meyer L et al: CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. Clin Infect Dis 2006; 42:709– 715.
41. Yerly S, Gunthard HF, Fagard C et al: Proviral HIV-DNA predicts viral rebound and viral setpoint after structured treatment interruptions. AIDS 2004; 18:1951–1953.
42. Sarmati L, Andreoni C, Nicastri E et al: Prognostic Factors of Long-Term CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment Journal of Medical Virology 2009; 81:481–487.
43. Burgard M, Boufassa F, Viard JP et al, Factors influencing peripheral blood mononuclear cell-associated HIV-1 DNA level after long-term suppressive antiretroviral therapy in 236 patients, AIDS 2009, 23:2165–2171.
44. Viard JP, Burgard M, Hubert JB et al Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. AIDS 2004; 18:45–49.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

1. 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.
2. Kunkl, A. et al. Grading of laboratories on CD4+ T-lymphocyte evaluations based on acceptable data boundaries defined by the measurement error. Cytometry 50, 117–126 (2002).

3. Barnett, D. & Denny, T. N. Lymphocyte immunophenotyping in Human Immunodeficiency virus infection: for richer, for poorer. *Flow Cytometry* 1–16 (2007).
4. Glencross DK, Janossy G, Coetzee LM, Lawrie D, Scott LE, Sanne I, McIntyre JA, Stevens W. 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:S131-40.
5. Kestens L, Vanham G, Vereecken C, et al. Selective increase of activation antigens HLA-DR and CD38 on CD4+ CD45RO+ T lymphocytes during HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:436–41.
6. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM) CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002; 169:3400–6.
7. Leligdowicz A, Feldmann J, Jaye A, Cotten M, Dong T, McMichael A, Whittle H, and Rowland-Jones S. Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection *JID* 2010; 201:114–22.

QUANDO INIZIARE

Infezione acuta

1. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996 Aug 15;125(4):257-64.
2. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 Jan;3(1):10-5.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
4. European AIDS Clinical Society. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5 2009. Available at: http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
5. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Infect Dis.* 2004 May 15;189(10):1785-92.
6. Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al. High rates of forward transmission events after acute/ early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007; 195:951–959.
7. Lockman S, Creek T. Acute maternal HIV infection during pregnancy and breast-feeding: substantial risk to infants. *J Infect Dis.* 2009 Sep 1;200(5):667-9.
8. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS.* 2004 Mar 26;18(5):709-18.
9. Lampe FC, Porter K, Kaldor J, Law M, Kinloch-de Loes S, Phillips AN; CASCADE Collaboration. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection: comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther.*2007;12(2):189-93.
10. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Rouzioux C, Deveau C, Boufassa F, Delfraissy JF, Meyer L, Venet A; and the ANRS PRIMO and SEROCO Study Groups. Rapid CD4+ Cell Decrease After Transient cART Initiated During Primary HIV Infection (ANRS PRIMO and SEROCO Cohorts). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 49(3):251-258.
11. Koegl C, Wolf E, Hanhoff N, Jessen H, Schewe K, Rausch M, Goelz J, Goetzenich A Ac-DAG Study Group. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. *Eur J Med Res.* 2009 Jul 22;14(7):277-83.
12. Voirin N, Routy JP, Smith D, Baratin D, Trépo C, Cotte L, Touraine JL, Livrozet JM, Cooper DA, Ritter J, André P, Vanhems P. Effect of early initiation of highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-RNA viral load trends within 24 months of the onset of acute retroviral syndrome. *HIV Med.* 2008 Jul;9(6):440-4.
13. Capiluppi B, Ciuffreda D, Quinzan GP, Sciandra M, Marroni M, Morandini B, Costigliola P, Guerra L, Di Pietro M, Fibbia GF, Visonà R, Cusini M, Bressi C, Tambussi G, Lazzarin A. Four drug-HAART in primary HIV-1 infection: clinical benefits and virologic parameters. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2000 Jan-Mar;14(1):58-62.
14. Kilby JM, Lee HY, Hazelwood JD, Bansal A, Bucy RP, Saag MS, Shaw GM, Acosta EP, Johnson VA, Perelson AS, Goepfert PA; UAB Acute Infection, Early Disease Research Program (AIEDRP) Group. Treatment response in acute/early infection versus advanced AIDS: equivalent first and second phases of HIV RNA decline. *AIDS.* 2008 May 11;22(8):957-62.
15. Lécroux C, Girault I, Boutboul F, Urrutia A, Goujard C, Meyer L, Lambotte O, Chaix ML, Martinez V, Autran B, Sinet M, Venet A; ANRS PRIMO Cohort, ANRS HIC Study Group; ANRS ALT Cohort; ANRS HIC Study Group. Antiretroviral therapy initiation during primary HIV infection enhances both CD127 expression and the proliferative capacity of HIV-specific CD8+ T cells. *AIDS.* 2009 Aug 24;23(13):1649-58.
16. Lewin SR, Murray JM, Solomon A, Wightman F, Cameron PU, Purcell DJ, Zaunders JJ, Grey P, Bloch M, Smith D, Cooper DA, Kelleher AD. Virologic determinants of success after structured treatment interruptions of antiretrovirals in acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):140-47.

17. Tincati C, Biasin M, Bandera A, Violin M, Marchetti G, Piacentini L, Vago GL, Balotta C, Moroni M, Franzetti F, Clerici M, Gori A. Early initiation of highly active antiretroviral therapy fails to reverse immunovirological abnormalities in gut-associated lymphoid tissue induced by acute HIV infection. *Antivir Ther.* 2009;14(3):321-30.
18. Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, Gill J, Bucher HC, Porter K. The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection. *AIDS.* 2008 Nov 30;22(18):2441-50.

Infezione cronica in assenza di sintomi di AIDS conclamato

1. Severe P, Pape J, Fitzgerald DW. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001) . 49th ICAAC, Sep 12-15 2009; San Francisco, CA, Abstract H1230c.
2. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *NEJM* 2009; 360: 1815-26.
3. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-63.
4. Shepherd BE, Jenkins CA, Rebeiro PF, Stinnette SE, McGowan CC, Hulgan T, Sterling TR. Comparing three methods for estimating the optimal CD4 threshold for HAART initiation. 14th Observational Workshop on HIV Observational Databases, Sitges, Spain, 25th-27th March 2010 (abstract 10).
5. Mocroft A, Phillips AN; Fisher M, Clumeck N, Losso M, Lazzarin A, Fatkenheuer G, Lundgren JD for the EuroSida Group. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370: 407-13.
6. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, Crane HM, Willig J, Mugavero M, Saag M, Martin JN, Deeks SG. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009;48:787-794.
7. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, Skowron G, Skolnik PR, Shafer RW, Pollard RB and the AIDS Clinical Trials Group 384. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48: 350-361.
8. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell count >350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 27-35.
9. Uy J, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutation at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 450-53.
10. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008; 22: 1463-73.
11. Ross AC et al. Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipotrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008. 49: 499-506.
12. Robertson KR et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007. 21: 1915-21.
13. Szczach LA et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal disease associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004. 66: 1145-52.
14. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009; 73(5):342-348.
15. d'Arminio Monforte A. et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008. 22: 2143-53.

16. Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, Torti C, Costantini A, Narciso P, Ghinelli F, Antinori A, d'Arminio Monforte A; Icona Foundation Study Group. Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010 May 1;50(9):1316-21.
17. Matthews GV et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology* 2008. 48: 1062-69.
18. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, Poggio A, Pagano G, Tositti G, Cadeo G, Macor A, Toti M, D'Arminio Monforte A; Italian Cohort Naive Antiretrovirals Study Group. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2125-32.
19. Hoffman RM, Black V, Technau K, van der Merwe KJ, Currier J, Coovadia A, Chersich M. Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy Duration and Regimen on Risk for Mother-to-Child Transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Mar 8 PMID: 20216425.
20. Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M; BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*. 2008 Oct;9(8):563-608.
21. Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009. 23: 1397-404.
22. Reynolds S et al. ART reduced the rate of sexual transmission of HIV among HIV-discordant couples in rural Rakai, Uganda. Abstract 52a presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 8-11 Febbraio 2009; Montreal, Canada.
23. Margolick JB, Gange SJ, Detels R, O'Gorman MRG, Rinaldo CR, Lai S. Impact of inversion of the CD4/CD8 ratio on the natural history of HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; 42:620-626.
24. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal Maso L, Battegay M, Bohlius J, Boffi El Amari E, Karrer U, Jundt G, Bordoni A, Ess S, Franceschi S; Swiss HIV Cohort Study. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5737-42.
25. Costagliola D, et al. Impact of traditional cardiovascular risk factors and HIV parameters on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. 12th European AIDS Conference, Cologne, Germany, November 11-14, 2009.

Infezione cronica con AIDS

1. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4:e5575.
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler AG, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
3. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Randomised controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis meningitis. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract H-1224.
4. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(11):000-000 (on line publication).
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist.* 2005 Jun-Jul;10(6):412-26
9. 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.
10. 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.
11. 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. COME CONTINUARE: SEMPLIFICAZIONE

1. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
2. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 15;43(5):535-40.
3. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jan 1;47(1):74-8.
4. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
5. Madruga JR, Casetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, Cheng AK, Enejosa J; Study 903E Team. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials*. 2007 Nov-Dec;8(6):381-90.
6. 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.
7. Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naive HIV-infected patients. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 59LB.
8. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS; HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009 Jul 31;23(12):1547-56.
9. McComsey G, Kitch D, Daar E, et al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 106LB.
10. Campbell T, Smeaton L, De Grutolla V, et al. PEARLS (ACTG A5175): a multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THAB0404.
11. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F, FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):180-9.
12. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Santos J, Miralles P, Angels Ribas M, Asensi V, Gimeno JL, Pérez-Molina JA, Terrón JA, Santamaría JM, Pedrol E; GESIDA 3903 Team. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 15;47(8):1083-92.
13. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboredo G, Squires K, Casetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM; 2NN Study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1253-63.

14. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2095-106.
15. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
16. Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, Zhao J, Wan H, Gilbert CL, Teppler H, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P; the STARTMRK Investigators. Raltegravir Versus Efavirenz Regimens in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: 96-Week Efficacy, Durability, Subgroup, Safety, and Metabolic Analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Apr 15.
17. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, Dejesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E, Reeves JD, Reyes-Teran G, Westby M, Van Der Ryst E, Ive P, Mohapi L, Mingrone H, Horban A, Hackman F, Sullivan J, Mayer H. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2010 Mar 15;201(6):803-13.
18. Soriano V, Köppe S, Mingrone H, et al. Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN study week 48 results. Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract LBPEB07.
19. McIntyre J, Hughes M, Mellors J, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 153LB.
20. Towner W, Kerrigan HL, LaRiviere M, et al. Efficacy of a once daily (QD) regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naïve HIV infected patients: A pilot study. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Nov 14-17, 2004; Glasgow, Scotland. Abstract P49.
21. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):646-55.
22. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Wirtz V, Lataillade M, Absalon J, McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Mar 1;53(3):323-32.
23. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abeele CV, Lavreys L. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
24. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
25. Pulido F, Estrada V, Baril JG, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials*. 2009;10(2):76-87.
26. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczar D, Rubio R, Gibbs S, Marsh T, Naylor C, Fredrick L, Bernstein B. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 15;50(5):474-81.

27. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, Bredeek UF, Jayaweera D, Guittari CJ, Larson P, Schutz M, Raffi F. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 1;50(4):367-74.
28. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schürmann D, Bellos NC, DeJesus E, Gladysz A, Garris C, Yeo J. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients *AIDS*. 2004 Jul 23;18(11):1529-37.
29. CB Hicks, E Dejesus, LM Sloan, and others. Comparison of Once-Daily Fosamprenavir Boosted with Either 100 or 200 mg of Ritonavir, in Combination with Abacavir/Lamivudine: 96-Week Results from COL100758. *AIDS Research and Human Retroviruses* 25(4). April 2009.
30. Kimberly Y Smith, Winkler G Weinberg, Edwin DeJesus, Margaret A Fischl, Qiming Liao, Lisa L Ross, Gary E Pakes, Keith A Pappa and C Tracey Lancaster for the ALERT (COL103952) Study Team Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Research and Therapy* 2008, 5:5.
31. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Feb 1;47(2):161-7.
32. Malan DR, Krantz E, David N, Rong Yang, Mathew M, Iloeje UH, Jun Su, McGrath D. 96-week efficacy and safety of atazanavir, with and without ritonavir, in a HAART regimen in treatment-naive patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2010 Jan-Feb;9(1):34-42.
33. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1038-46. Epub 2004 Sep 10.
34. Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, Miller MD, McColl DJ; Study 934 Team. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naive subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Oct 1;52(2):209-21.
35. Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):380-388.
36. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, Pérez-Elias MJ, Iribarren JA, Rubio R, Ocampo A, Sánchez-Conde M, Knobel H, Arazo P, Sanz J, López-Aldeguer J, Montes ML, Pulido F; OK04 Study Group. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jun 1;51(2):147-52.
37. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moecklinghoff C. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):223-30.
38. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, Garren KW, Butcher DL, Rooney JF, Haas DW, Mellors JW, Havlir DV; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5142 Study Team. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1109-18.
39. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, Norden AG, Cavassini M, Rieger A, Khuong-Josses MA, Branco T, Pearce HC, Givens N, Vavro C, Lim ML. Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety With Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered With Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: 48-Week Results From the ASSERT Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Apr 24.
40. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, Wood R, Bloch M, Katlama C, Kastelein JJ, Schechter M, Murphy RL, Horban A, Hall DB, Lange JM, Reiss P. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004 Oct;1(1):e19. Epub 2004 Oct 19. Erratum in: *PLoS Med*. 2004 Dec;1(3):e73.

41. DeJesus E, Cohen C, Lennox J et al. et al. Metabolic Profiles and Body Composition Changes in Treatment-Naive HIV-Infected Patients Treated with Raltegravir 400 mg Twice-daily vs Efavirenz 600 mg Each bedtime Combination Therapy: 96-Week Follow-Up. CROI 2010. Abstract 720.
42. DART Virology Group and Trial Team Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS*. 2006 Jun 26;20(10):1391-9.
43. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*. 2003 Sep 26;17(14):2045-52.
44. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005 Jan 28;19(2):213-5.
45. Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, Antinori A, Patroni A, Villani P, Tirelli V, Cologni G, Zinzi D, Lo Caputo S, Perini P, Carosi G; KARINA-SISTHER Collaboration Group of the MASTER Cohort. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005;10(4):505-13.
46. De Luca A, Ciancio BC, Larussa D, Murri R, Cingolani A, Rizzo MG, Giancola ML, Ammassari A, Ortona L. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):342-7.
47. Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, Soldani F, Alba L, Liuzzi G, Amendola A, Capobianchi M, Tozzi V, Perno CF. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2002 Sep 27;16(14):1867-76.
48. Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, Guiguet M, Costagliola D. Intracerebral penetrating ART are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston Feb 3-6, 2008, abstract#385.
49. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ; CHARTER Group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):65-70.
50. Charter, Correlates of detectable viral load in the CNS. CROI 2010.
51. Palacios R, Hidalgo C, Ríos MJ, Rivero A, Muñoz L, Lozano F, Gutiérrez-Ravé V, Gálvez MC, del Arco A, Santos J. Effectiveness and safety of simplification from tenofovir-lamivudine (TDF-3TC) to tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC) co-formulation (Truvada) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Apr;28(4):399-402. Epub 2008 Oct 8.
52. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, Bonnefont-Rousselot D, Pétour P, Aubron-Olivier C, Costagliola D, Katlama C; TOTEM trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65(3):556-561.
53. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, Ewan J, Liu H, Ebrahimi R, Reilly G; SWEET (Simplification With Easier Emtricitabine Tenofovir) group UK. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug 15;51(5):562-8.
54. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, Hoy J, Workman C, Doong N, Freund J, Cooper DA; Mitochondrial Toxicity Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004 Apr 30;18(7):1029-36.
55. DeJesus E, Ruane P, McDonald C, Garcia F, Sharma S, Corales R, Ravishankar J, Khanlou H, Shamblaw D, Ecker J, Ebrahimi R, Flaherty J; COMET Study Team. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials*. 2008 Mar-Apr;9(2):103-14.
56. Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García-Palomo D, Chocarro A, Labarga P, Muñoz-Sánchez MJ, Echevarría S, Oteo JA, Uriz J, Letona S, Fariñas MC, Peralta G, Pinilla J, Ferrer P, Alvarez ML, Iribarren

JA Effectiveness and safety of simplification therapy with once-daily tenofovir, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART. *HIV Clin Trials*. 2007 Sep-Oct;8(5):328-36.

57. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
58. Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Loncá M, Sanz J, Barragán P, Ribera E, Knobel H, Roca V, Gutiérrez F, Blanco JL, Mallolas J, Llibre JM, Clotet B, Dalmau D, Segura F, Arribas JR, Cosin J, Barrufet P, Casas E, Ferrer E, Curran A, González A, Pich J, Cruceta A, Arnaiz JA, Miró JM, Gatell JM; BICOMBO Study Team. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jul 1;51(3):290-7.
59. Martin A, Bloch M, Amin J, David Baker,3,4,5 David A. Cooper,1 Sean Emery,1 and Andrew Carr4,5; for the STEAL Study Group. Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1591–1601.
60. Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract WELBB103.
61. Delfraissy JF, Moreno S, Sanz-Moren J, et al. Efficacy and safety of 48-week maintenance with QD ATV vs ATV/r (both + 2NRTIs) in patients with VL < 50 c/mL after induction with ATV/r + 2NRTIs: study AI424136. Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 9-13, 2008; Glasgow, Scotland. Abstract O42.
62. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, Horban A, Wirtz V, Odeshoo L, Van den Dungen M, Gruber C, Ledesma E; SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1484-92. Epub 2007 Apr 25.
63. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F, Knobel H, Cosin J, Ferrer E, Arranz JA, Roca V, Vidal F, Murillas J, Pich J, Pedrol E, Llibre JM, Dalmau D, García I, Aranda M, Cruceta A, Martínez E, Blanco JL, Lazzari E, Gatell JM; ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 May 1;51(1):29-36.
64. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Leyes M, Pedrol E, Force L, de Lazzari E, Gatell JM. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS*. 2007 Jan 30;21(3):367-9.
65. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McColl D, Seekins D, Farajallah A; AI266073 Study Group. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jun 1;51(2):163-74.
66. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fatkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):396-407. Epub 2010 Jan 12.
67. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, Raffi F, Weiss L, Meynard JL, Yazdanpanah Y, Delaugerre C, Madelaine-Chambrin I, Aboulker JP, Molina JM; EASIER ANRS 138 study group. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1259-67.

68. Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Moltó J, Martin-Iguacel R, Caum C, Podzamczar D, Clotet B. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. *HIV Clin Trials*. 2009 Nov-Dec;10(6):432-8.
69. Grant PM, Palmer S, Bendavid E, Talbot A, Slamowitz DC, Cain P, Kobayashi SS, Balamane M, Zolopa AR. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol*. 2009 Dec;46(4):305-8. Epub 2009 Oct 12.
70. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS*. 2008 Jun 19;22(10):1224-6.
71. Towner W, Klein D, Kerrigan HL, Follansbee S, Yu K, Horberg M. Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug 1;51(4):367-73.
72. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, King MS, Bernstein BM, Brun SC, Hanna GJ. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15;198(2):234-40.
73. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*. 2009 Jan 28;23(3):279-91.
74. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, Rubio R, González-García J, Miralles P, Pérez-Elías MJ, Ocampo A, Hernando A, Estrada V, Clotet B, Podzamczar D, Arribas JR. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther*. 2009;14(2):195-201.
75. C Katlama, MA Valantin, M Algarte-Genin, C Duvivier, S Lambert-Niclot, PM Girard, JM Molina, B Hosten, S Pakianather, G Peytavin, AG Marcelin, P Flandre. A randomized multicenter study to compare the efficacy of a monotherapy of darunavir to a triple therapy with 2 nucleosides analogues combined to darunavir/r in HIV infected patients with full viral suppression. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention July 2009 Abstract WELBB102.
76. Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM, Bastow B, Thal G, Woodward W, Godfrey C, Wiegand A, Maldarelli F, Palmer S, Coffin JM, Mellors JW, Swindells S. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis*. 2009 Mar 15;199(6):866-71.

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO E STRATEGIE ALTERNATIVE

1. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*. 2006;20(3):371-377.
2. Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Gatell JM, Domingo P, Paredes R, Sharkey M, Palmer S, Stevenson M, Clotet B, Blanco J, Martinez-Picado J. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*. 2010Apr;16(4):460-5.
3. Wilkin T, Lalama C, Tenoria A, et al. maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despite sustained virological suppression: ACTG 5256 17[^] CROI San Francisco february 16-19 2010.
4. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007;21(8):939-946.
5. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005;19(6):569-575.
6. Lacombe K, Pacanowski J, Meynard JL, et al. Risk factors for CD4 lymphopenia in patients treated with a tenofovir/didanosine high dose-containing highly active antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2005;19(10):1107-1108.
7. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):901-905.
8. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, et al. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(1):36-43.
9. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*. 2001;358(9295):1760-1765. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829.
10. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(14):1967-1969.
11. Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract H-916.
12. Tozzi V, Zaccarelli M, Narciso P, Trotta MP, Ceccherini-Silberstein F, De Longis P, D'Offizi G, Forbici F, D'Arrigo R, Boumis E, Bellagamba R, Bonfigli S, Carvelli C, Antinori A, Perno CF. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase potentially associated with hypersusceptibility to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors: effect on response to efavirenz-based therapy in an urban observational cohort. *J Infect Dis*. 2004 May 1;189(9):1688-95.
13. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369(9568):1169-1178.
14. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368(9534): 466-475.
15. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(22):2186-2195.
16. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348(22):2175-2185.

17. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, Towner W, Trottier B, Peeters M, Vingerhoets J, de Smedt G, Baeten B, Beets G, Sinha R, Woodfall B; DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
18. Johnson LB, Saravolatz LD. Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1123-8.
19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289-2300.
20. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):339-354.
21. 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.
22. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1429-1441.
23. 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.
24. Mills A, Cahn P, Molina J-M, Nijs S, Vingerhoets J, Wittek J. Etravirine (ETR; TMC 125) demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. Program and abstract of the 5th International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention; July 19;22, 2009 Cape Town, South Africa. Abstract MOPEB036.
25. Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir at week 156 in the BENCHMRK studies and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic responses. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic infections; February 16-19 2010; San Francisco, California, Abstract 515.
26. Hardy WD, Gulick R, Mayer HB, et al. Efficacy and safety at 48 weeks of maraviroc in treatment-experienced (TE) patients infected with R5 HIV-1: 96-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies. Program and abstract of the 9th International Congress on Drug therapy in HIV infection; November 9-13, 2008; Glasgow, UK. Abstract 0425.
27. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al.; ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1441-9.
28. Nozza S, Galli L, Visco F, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS*. 2010 Mar 27;24(6):924-8.
29. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*. 2000;14(18):2857-2867.
30. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344(7):472-480.
31. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003;349(9):837-846.
32. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, et al. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS*. 2002;16(2):201-207.
33. 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.
34. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(1):1147-1154.

35. AR. Tenorio, H. Jiang, Y. Zheng, B. Bastow, et al. Delaying a treatment switch in antiretroviral HIV Type 1-infected patients with detectable drug-resistant Viremia does not have a profound effect on immune parameters: AIDS Clinical Trial Group Study A 5115. *AIDS Res Hum retroviruses* 2009 25 (2): 135-139.
36. Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir interruption has no effect on HIV-1 RNA plasmatic level in patients harboring viruses with resistance-associated mutations to this drug. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal, Canada.
37. F. Cossarini, L. Galli, Sagnelli C. et al. Survival of HIV-1 infected multidrug-resistant patients re cycling enfuvirtide after a previous failure. *JAIDS* 2009 51 (2): 179-84.
38. M. Saag, J Goodrich, Fatkeneheuer G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J. Infect Dis* 2009: 1; 199 (119 : 1368-47. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, Fletcher CV, Lanier ER, Merigan TC, Kuritzkes DR. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 15;41(2):236-42.
39. A.Bonjoch, MJ Buzon, JM Libre et al. Transient treatment exclusively containing nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in highly antiretroviral-experienced patients preserves viral benefit when a fully active therapy was initiated. *HIV Clin trials* 2008; 9 (6): 387-398.
40. Soria A, Danise A, Galli L, Tiberi S, Seminari E, Cossarini F, Bigoloni A, Marcotullio S, Lazzarin A, Castagna A. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. *J Clin Virol.* 2010 Mar;47(3):253-7.
41. Opravil M, T Klimkait, Louvel S, et al. Prior therapy influences the efficacy of lamivudine monotherapy in patients with lamivudine-resistant HIV-1 infection. *JAIDS* 2010 : 54 (1): 51-8.
42. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, Zolopa AR, Young RK, Bushman L, Fletcher CV, Lanier ER, Merigan TC, Kuritzkes DR. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 15;41(2):236-42.
43. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, Boeri E, Galli A, Cernuschi M, Hasson H, Clementi M, Lazzarin A. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS.* 2006 Apr 4;20(6):795-803.
44. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, Youle M, Katlama C, Hill A, Bruun JN, Clumeck N, Dellamonica P, Lundgren JD; The COLATE study group A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther.* 2006;11(6):761-70.
45. Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, Danise A, Boeri E, Galli L, Clementi M, Lazzarin A, Castagna A. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. *J Med Virol.* 2008 Feb;80(2):201-8.
46. Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment *AIDS.* 2009 Sep 24;23(15):1987-95.
47. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
48. Visnegarwala F, Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, Ellis K, Gibert C, Shlay J, Drummond F, Martinez E, El-Sadr W, Carr A, and Body Composition Sub-study Investigators of the SMART trial The Effects of Intermittent, CD4-guided ART on Peripheral Limb Fat and Metabolic Parameters: The SMART Body Composition Substudy 14th CROI Los Angeles 25-28 Feb 2007 Abstract 803.
49. Maggiolo F, Airoidi M, Callegaro A, CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART *AIDS.* 2009 Apr 27;23(7):799-807.

ADERENZA E QUALITÀ DELLA VITA

Aderenza

1. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S112-7.
2. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, et al. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther*. 2004;9:291-6.
3. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:288-93.
4. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CCH, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans start in combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007;21:1579-1589.
5. Cambiano V, Lampe FC, Rodger AJ, Smith CJ, Geretti AM, Lodwick RK, Holloway J, Johnson M, Phillips AN. Use of a prescription-based measure of antiretroviral therapy adherence to predict viral rebound in HIV-infected individuals with viral suppression. *HIV Med*. 2010 Mar;11(3):216-24. Epub 2009 Dec 3.
6. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JS. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 15;50(5):529-36.
7. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, Cassola G, Sighinolfi L, Castelli P, d'Arminio Monforte A; ICoNA Foundation Study Group. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13. Epub 2009 Sep 1.
8. Lamiraud K, Moatti JP. Economic implications of nonadherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Feb;7(2):135-43.
9. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350x10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*. 2003;139:810-6.
10. Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009 Sep 29;4(9):e7196.
11. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):921-9.
12. Weinberg A, Harwood JE, McFarland EJ, Pappas J, Davies J, Kinzie K, Barr E, Paul S, Salbenblatt C, Soda E, Vazquez A, Peloquin CA, Levin MJ. Kinetics and determining factors of the virologic response to antiretrovirals during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2009;2009:621780. Epub 2010 Jan 10.
13. Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther* 2004; 9:713-9.
14. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction*. 2008 Aug;103(8):1242-57.
15. Moss AR, Hahn JA, Perry S, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1190-8.
16. Gradner EM, Sharma S, Peng G, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008;22:75-82.

17. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg DR. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS One*. 2008 Jul 30;3(7):e2783.
18. Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardière A, Dargère S, Yazdanpanah Y, Dutheil JJ, Perré P, Verdon R, Bangsberg DR; ESPOIR and REACH study groups. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
19. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials*. 2001;2(4):323-9.
20. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French national APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;232-239.
21. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002:S123-7.
22. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, Mura MS, d'Arminio Monforte A, Antinori A; AdICoNA Study Group. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S128-31.
23. Murri R, Ammassari A, Trotta MP, De Luca A, Melzi S, Minardi C, Zaccarelli M, Rellecati P, Santopadre P, Soscia F, Scasso A, Tozzi V, Ciardi M, Orofino GC, Noto P, Monforte A, Antinori A, Wu AW; AdICoNa Study Group. Patient-reported and physician-estimated adherence to HAART: social and clinic center-related factors are associated with discordance. *J Gen Intern Med*. 2004 Nov;19(11):1104-10.
24. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:385-92
25. Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Nov;23(11):903-14.
26. 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. *JAIDS* 2010;53:266-72.
27. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:123-128.
28. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:S79-87.
29. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis*. 2008 May 15;197 Suppl 3:S272-8.
30. Beach MC, Keruly J, Moore RD. Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? *J Gen Intern Med*. 2006 Jun;21(6):661-5.
31. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the HER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:124-131.
32. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS*. 2003;17:1099-1102
33. Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:808-16.
34. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2051-64.

35. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
36. McKinnon JE, Mellors JW, Swindells S. Simplification strategies to reduce antiretroviral drug exposure: progress and prospects. *Antivir Ther* 2009;14:1-12
37. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445-9
38. Duran S, Spire B, Raffi F, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001;2:38-45.
39. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, et al. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 : 211-217.
40. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006; 20:223-31.
41. Maggiolo F, Airoldi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, Bombana E, Suter F. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clin Trials*. 2007 Sep-Oct;8(5):282-92.
42. Lima VD, Gill VS, Yip B, Hogg RS, Montaner JSG, Harrigan RP. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008; 198(1):51-8.
43. 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.
44. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:285-97.
45. Remien RH, Stirratt MJ, Dognin J, Day E, El-Bassel N, Warne P. Moving from theory to research to practice. Implementing an effective dyadic intervention to improve antiretroviral adherence for clinic patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S69-78.
46. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S23-35.
47. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD001442
48. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: translating research findings to the real world clinic. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 Feb;7(1):44-51.
49. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, Shin SS. Effect of Directly Observed Therapy for Highly Active Antiretroviral Therapy on Virologic, Immunologic, and Adherence Outcomes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Apr 2.

Qualità della vita

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Dec 2009. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Spilker B. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press, 1996
3. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100)
4. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*, 2002; 324: 1417-9

5. Fayer PM, Machin D. Quality of life. The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. John Wiley & Sons Ltd, England, 2nd edition, 2007
6. Coplan PM, Cook JR, Carides GW et al. Impact of lindinavir on the quality of life in patients with advanced HIV infection treated with Zidovudine and Lamivudine. *Clin Infect Dis* 2004;39:426-33;
7. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, et al. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:1985-91)
8. Nieuwkerk PT, Gisolf EH, Colebunders R et al. Quality of life in asymptomatic and symptomatic HIV-infected patients in a trial of ritonavir/saquinavir therapy. *AIDS* 2000; 14:181-187)
9. Anis AH, Nosyk B, Sun H et al. Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. *J AIDS* 2009; 51:631-639)
10. Bucciardini R, Fragola V, Massella M et al. Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1215-1222
11. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. Functional status and well-being in a placebo-controlled trial of zidovudine in early symptomatic HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:452-8.
12. Lenderking WR, Gelber RD, Cotton DJ et al. Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 330:738-43.
13. Bucciardini R, Wu AW, Florida M et al. Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients. *AIDS* 2000; 14:2567-2574
14. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006, 4:79
15. European Medicine Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products; EMEA/CHMP/EWP139391/2004. London, 2004 www.emea.eu.int
16. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, Ecker J, Farajallah A, Flaherty JF; A1266073 Study Group. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS*. 2010 Feb;24(2):87-96.
17. Braithwaite RS, Roberts MS, Chang CC, Goetz MB, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Shechter S, Schaefer A, Nucifora K, Koppenhaver R, Justice AC. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 5;148(3):178-85
18. Braithwaite RS, Goulet J, Kudel I, Tsevat J, Justice AC. Quantifying the decrement in utility from perceived side effects of combination antiretroviral therapies in patients with HIV. *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):975-9. Epub 2008 Jan 22.
19. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:577-85.
20. Guaraldi G, Luzi K, Murri R et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007;12:1059-65.
21. Luzi K, Guaraldi G, Murri R et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. *Antivir Ther*. 2009;14:85-92.
22. Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, Bellagamba R, Ivanovic J, Giulianelli M, Scevola S, Palummieri A, Fragola V, Massella M, et al. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy. A randomized open-label study *AIDS Research and Human Retroviruses* 2009 Oct;25(10):979-87

23. Cunningham WE, Shapiro MF, Hays RD et al. Constitutional symptoms and health related quality of life in patients with symptomatic HIV disease. *Am J Med* 1998; 104:129-136
24. Lorenz KA, Shapiro MF, Asch SM et al. Associations of symptoms and health-related quality of life: findings from a national study of persons with HIV infection. *Ann Intern Med* 2001; 134:854-860;
25. Lorenz KA, Cunningham WE, Spritzer KL et al. Changes in symptoms and health related quality of life in a nationally representative sample of adults in treatment for HIV. *Quality of Life Research* (2006) 15: 951-958
26. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C et al. Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care* 2003; 15; 581-590
27. Kowal J, Overduin LY, Balfour L et al. The role of psychological and behavioral variables in quality of life and the experience of bodily pain among persons living with HIV. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:247-258;
28. Mannheimer SB, Wold N, Gardner EM et al. Mild-to-moderate symptoms during the first year of antiretroviral therapy worsen quality of life in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2008; 46:941-945).
29. Murri R, Ammassari A, Fantoni M et al. Disease-related factors associated with health-related quality of life in people with nonadvanced HIV disease assessed using an Italian version of the MOS-HIV Health Survey. *J Acquire Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16:350-356
30. Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M et al. ISSQoL: a new questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era. *Qual Life Res* 2006; 15:377-390
31. Holzemer WL, Henry SB, Nokes KM, Corless IB, Brown MA, Powell-Cope GM, Turner JG, Inouye J. Validation of the Sign and Symptom Check-List for Persons with HIV Disease (SSC-HIV). *J Adv Nurs*. 1999 Nov;30(5):1041-9
32. Justice AC, Holmes W, Gifford AL et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (2001) S77-S90
33. Justice AC, Chang CH, Rabeneck et al. Clinical importance of provider-reported HIV symptoms compared with patient-report. *Medical Care*, 2001, volume 39, N.4, pp 397-408
34. Webb A, Norton M. Clinical assessment of symptom-focused health-related quality of life in HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2004 Mar-Apr;15(2):67-78.

IL MONITORAGGIO FARMACOLOGICO

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther*, 1988. 43(4):345-53.
2. Bazzoli C, Jullien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM. Intracellular Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Patients, and their Correlation with Drug Action. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):17-45
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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
7. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*. 2009;14(5):607-18.
8. 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.
9. Wenning L et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analyses for raltegravir (RAL) in phase III studies in treatment experienced HIV-infected patients following 48 weeks of treatment. In: 48th ICAAC; 28 October 2008; Washington, DC. Poster presentation #H-4054
10. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
11. Roustit M, Jlaiel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Aug;66(2):179-95.
12. 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.
13. 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.
14. van Luin M, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Prins JM, de Wolf F, Burger DM, Wit FW. Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):240-5.
15. 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.
16. 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.
17. www.hiv-druginteractions.org
18. www.hivinsite.ucsf.edu

19. www.medscape.com/px/hivscheduler
20. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006;7(4):587-96.
21. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008. 358(6):568-79.
22. 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.
23. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Brogini V, Lepri AC, Mologni D, Mazzotta F, Monforte AD, Mussini C, Cossarizza A, Galli M; Iona Foundation Study Group. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(14):1769-78
24. 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.

COMORBOSITÀ NON INFETTIVE HIV ASSOCIATE

MALATTIA CARDIOVASCOLARE, EPATICA, DELL'OSSO, LIPODISTROFIA, RENALE

1. Martinez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis* 2009,22:28-34.
2. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006,355:2283-2296.
3. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007,21:1119-1127.
4. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006,7:97-106.
5. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008,118:198-210.
6. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:27-34.
7. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008,47:250-257.
8. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006,43:1482-1489.
9. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009,49:1756-1762.
10. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, Mannarino E. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension* 2008,52:308-313.
11. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, Waters DD. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004,109:1603-1608.
12. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008,52:569-576.
13. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't Roodt J, Rabelink TJ, Hoepelman AM. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol* 2006,47:1117-1123.
14. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, Horsburgh CR, Jr. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006,42:1325-1332.
15. Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*,121:651-658.
16. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007,45:1593-1601.
17. Pinti M, Gibellini L, Guaraldi G, Orlando G, Gant TW, Morselli E, et al. Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV-positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease. *AIDS*,24:841-850.
18. Lee JG, Lee YJ, Lee CH, Maeng PJ. Mutational and functional analysis of the cryptic N-terminal targeting signal for both mitochondria and peroxisomes in yeast peroxisomal citrate synthase Cit2p. *J Biochem* 2006,140:121-133.

19. Guillery O, Malka F, Landes T, Guillou E, Blackstone C, Lombes A, et al. Metalloprotease-mediated OPA1 processing is modulated by the mitochondrial membrane potential. *Biol Cell* 2008,100:315-325.
20. Caron M, Auclair M, Donadille B, Bereziat V, Guerci B, Laville M, et al. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamins A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ* 2007,14:1759-1767.
21. Loeb LA, Wallace DC, Martin GM. The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005,102:18769-18770.
22. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003,17:1179-1193.
23. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009,23:929-939.
24. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006,20:2043-2050.
25. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004,18:1029-1036.
26. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008,51:829-835; discussion 835-827.
27. Lundgren JD, Bategay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008,9:72-81.
28. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009,23:689-696.
29. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*,201:318-330.
30. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV Viral Load Is Associated With Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009.
31. Grund B, Neuhaus J, Phillips A. Relative risk of death in the SMART study. *Lancet Infect Dis* 2009,9:724-725.
32. Guaraldi G, Roverato A, Giovanardi C, Ravera F, Squillace N, Orlando G, et al. Glomerular filtration rates in HIV-infected patients treated with and without tenofovir: a prospective, observational study. *J Antimicrob Chemother* 2009,63:374-379.
33. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,358:568-579.
34. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008,46:1111-1118.
35. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999,13:1419-1420.
36. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,47:161-167.
37. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for

management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008,372:646-655.

38. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Gonzalez-Garcia M, Molto J, Negredo E, Clotet B. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev* 2009,11:103-109.

39. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005,6:114-121.

40. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, 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.

41. Rossi R, Nuzzo A, Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, Ligabue G, et al. The role of the Framingham risk score to predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,52:303-304.

42. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, 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.

43. De Socio GV, Martinelli C, Ricci E, Orofino G, Valsecchi L, Vitiello P, et al. Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naïve HIV patients: results from the HERMES study. *Int J STD AIDS*,21:267-272.

44. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007,196:670-676.

45. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006,20:2165-2174.

46. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008,22:395-402.

47. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005,40:1559-1585.

48. Roling J, Schmid H, Fischeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006,42:1488-1495.

49. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,33:506-512.

50. Chow DC, Stein JH, Seto TB, Mitchell C, Sriratanaviriyakul N, Grandinetti A, et al. Short-term effects of extended-release niacin on endothelial function in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS*,24:1019-1023.

51. Gerber JG, Kitch DW, Fichtenbaum CJ, Zackin RA, Charles S, Hogg E, et al. Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,47:459-466.

52. Raboud JM, Diong C, Carr A, Grinspoon S, Mulligan K, Sutinen J, et al. A meta-analysis of six placebo-controlled trials of thiazolidinedione therapy for HIV lipodystrophy. *HIV Clin Trials*,11:39-50.

53. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002,41:1195-1211.

54. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Squillace N, Stentarelli C, Zona S, et al. Lipodystrophy and Quality of Life of HIV-Infected Persons. *AIDS Rev* 2008,10:152-161.
55. Ong J, Clarke A, White P, Johnson MA, Withey S, Butler PE. Objective evidence for the use of polylactic acid implants in HIV-associated facial lipoatrophy using three-dimensional surface laser scanning and psychological assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009,62:1627-1635.
56. Negredo E, Higuera C, Adell X, Martinez JC, Martinez E, Puig J, et al. Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. *AIDS Patient Care STDS* 2006,20:829-837.
57. Grunfeld C, Thompson M, Brown SJ, Richmond G, Lee D, Muurahainen N, Kotler DP. Recombinant human growth hormone to treat HIV-associated adipose redistribution syndrome: 12 week induction and 24-week maintenance therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:286-297.
58. Lo J, You SM, Canavan B, Liebau J, Beltrani G, Koutkia P, et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008,300:509-519.
59. Falutz J, Allas S, Mamputu JC, Potvin D, Kotler D, Somero M, et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS* 2008,22:1719-1728.
60. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med* 2007,8:420-426.
61. Warren AG, Borud LJ. Excisional lipectomy for HIV-associated cervicodorsal lipodystrophy. *Aesthet Surg J* 2008,28:147-152.
62. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007,370:49-58.
63. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009,23:1547-1556.
64. Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, Costagliola D. Switch from a first virologically effective protease inhibitor-containing regimen to a regimen containing efavirenz, nevirapine or abacavir. *AIDS* 2006,20:2099-2106.
65. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *Aids* 2001,15:1389-1398.
66. Phillips DR, Hay P. Current perspectives on the management and prevention of antiretroviral-associated lipoatrophy. *J Antimicrob Chemother* 2008,62:866-871.
67. Tremollieres FA, Pouilles JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the who FRAX tool. *J Bone Miner Res*.
68. Watts NB, Siris ES, Cummings SR, Bauer DC. Filtering FRAX. *Osteoporos Int*,21:537-541.
69. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008,22:1-13.
70. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005,191:825-829.
71. Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martin-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:177-182.
72. Mallon PW, Sedwell R, Rogers G, Nolan D, Unemori P, Hoy J, et al. Effect of rosiglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression in human adipose tissue is limited by antiretroviral drug-induced mitochondrial dysfunction. *J Infect Dis* 2008,198:1794-1803.

73. Masia M, Padilla S, Garcia N, Jarrin I, Bernal E, Lopez N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther*,15:101-110.
74. Paccou J, Viget N, Legroux-Gerot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2009,76:637-641.
75. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 2009,23:1297-1310.
76. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006,84:18-28.
77. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*.
78. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003,17:513-520.
79. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009,23:1519-1529.
80. 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* 2008,13:149-159.
81. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010,6:41-47.
82. Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009,200:1746-1754.
83. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002,39:S1-266.
84. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006,354:2473-2483.
85. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976,16:31-41.
86. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999,130:461-470.
87. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009,150:604-612.
88. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, Evans S, Fischl MA, Shevitz A, et al. Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:193-200.
89. Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, 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.
90. Petoumenos K, Worm SW, Reiss P, De Wit S, d'Arminio Monforte A, Friis-Moller N, et al. Rates of Cardiovascular Disease following Smoking Cessation in Patients with HIV Infection: Results from the D:A:D Study. 17th Conference on Retroviruses and Opportunist Infections. San Francisco, CA, USA, February, 16-19 2010.
91. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, Grinspoon SK. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006,20:1843-1850.
92. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis* 2003,7:475-499.

93. Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, Wilson IB. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,49:298-308.
94. Bagnis CI, Karie S, Deray G, Essig M. Hypophosphataemia: an easy strategy for diagnosis and treatment in HIV patients. *Antivir Ther* 2009,14:481-488.
95. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008,22:99-103.
96. Maida I, Babudieri S, Selva C, D'Offizi G, Fenu L, Solinas G, et al. Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006,22:139-143.
97. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001,21:71-80.
98. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007,191:235-240.
99. Novak JE, Szczech LA. Management of HIV-infected patients with ESRD. *Adv Chronic Kidney Dis*,17:102-110.
100. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*,17:72-82.
101. Fulop T, Olivier J, Meador RS, Hall J, Islam N, Mena L, et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clin Nephrol*,73:190-196.
102. Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria Is Associated With All-Cause and AIDS Mortality in Women With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jan 21.
103. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P; SWITCHMRK 1 and 2 investigators. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):396-407.
104. Podzamczer D, Soriano V, Andrade-Villanueva J et al. Comparison of lipid profile with nevirapine versus atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir DF and emtricitabine (TDF/FTC), in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN Study Week 48 results. 12th European AIDS Conference/EACS (11-14 November 2009, Cologne, Germany). Oral Communication PS10/3.

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRI

1. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 69-81.
2. National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41: 778-85.
3. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
4. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Annals of neurology* 2004; 55: 320-8.
5. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1301-7.
6. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS (London, England)* 2007; 21: 1915-21.
7. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63: 822-7.
8. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS (London, England)* 2009.
9. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS (London, England)* 2005; 19: 1367-74.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
11. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 273-8.
12. Njamnshi AK, Djientcheu Vde P, Fonsah JY, Yepnjio FN, Njamnshi DM, Muna WE. The International HIV Dementia Scale is a useful screening tool for HIV-associated dementia/cognitive impairment in HIV-infected adults in Yaounde-Cameroon. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2008; 49: 393-7.
13. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS (London, England)* 2005; 19: 2165-6.
14. Berghuis JP, Uldall KK, Lalonde B. Validity of two scales in identifying HIV-associated dementia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1999; 21: 134-40.
15. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, et al. The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci* 2007; 260: 11-5.
16. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10: 246-52.
17. 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.
18. Stanton DL, Wu AW, Moore RD, et al. Functional status of persons with HIV infection in an ambulatory setting. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1994; 7: 1050-6.
19. Woods SP, Iudicello JE, Moran LM, Carey CL, Dawson MS, Grant I. HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology* 2008; 22: 110-7.
20. Boisse L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin* 2008; 26: 799-819.

21. Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-8.
22. 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.
23. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *The Journal of infectious diseases* 1997; 175: 963-6.
24. Cinque P, Vago L, Ceresa D, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. *AIDS (London, England)* 1998; 12: 389-94.
25. Cinque P, Vago L, Mengozzi M, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemotactic protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. *AIDS (London, England)* 1998; 12: 1327-32.
26. Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, et al. CSF neurofilament protein (NFL) -- a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol* 2007; 254: 1026-32.
27. Cinque P, Brew BJ, Gisslen M, Hagberg L, Price RW. Cerebrospinal fluid markers in central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. *Handb Clin Neurol* 2007; 85: 261-300.
28. Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS (London, England)* 1998; 12: F65-70.
29. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. AIDS (London, England)* 1999; 13: 1677-85.
30. Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, et al. Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. *Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Neurology* 1999; 52: 1640-7.
31. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS (London, England)* 1999; 13: 1889-97.
32. Mellgren A, Antinori A, Cinque P, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2005; 10: 701-7.
33. 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.
34. Staprans S, Marlowe N, Glidden D, et al. Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS (London, England)* 1999; 13: 1051-61.
35. Yilmaz A, Svennerholm B, Hagberg L, Gisslen M. Cerebrospinal fluid viral loads reach less than 2 copies/ml in HIV-1-infected patients with effective antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 833-7.
36. Eggers C, Hertogs K, Sturenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS (London, England)* 2003; 17: 1897-906.
37. Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS (London, England)* 1998; 12: 1941-55.
38. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
39. Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral research* 2009; 82: A99-109.
40. Perno CF, Svicher V, Schols D, Pollicita M, Balzarini J, Aquaro S. Therapeutic strategies towards HIV-1 infection in macrophages. *Antiviral research* 2006; 71: 293-300.

41. Gisslen M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *The Journal of infectious diseases* 1997; 175: 434-7.
42. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. *Annals of neurology* 1993; 33: 343-9.
43. Portegies P, de Gans J, Lange JM, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ (Clinical research ed)* 1989; 299: 819-21.
44. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-monootherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS (London, England)* 2007; 21: 1309-15.
45. Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis* 2007; 45.
46. Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS (London, England)* 2000; 14: 1583-9.
47. Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 920-9.
48. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2009; 52: 56-63.
49. Letendre sL, FitzSimons C, Ellis R, et al. . Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER color. . 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA, USA February 16-19, 2010 Abstract 172.
50. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009; 73: 342-8.
51. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS (London, England)* 2009; 23: 1359-66.
52. Canestri A, Lescure FX, Jaureguierry 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.
53. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006; 66: 1447-50.
54. Strain MC, Letendre S, Pillai SK, et al. Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy. *J Virol* 2005; 79: 1772-88.
55. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol* 2002; 8: 136-42.
56. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2007; 45: 174-82.
57. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics* 2004; 45: 394-402.
58. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 Suppl 1: S44-52.
59. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002; 59: 1944-50.

60. 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.

TUMORI

1. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chêne G, Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004 15; 101: 317-24.
2. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 27-34.
3. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D.A.D.) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-2153
4. Marin B., Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costigliola D, Dorucci M, Hamouda O., Prins M, Walker S, Porter K, Sabin C, Chene G. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1743-1753.
5. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Cause of Death in HIV-1-infected patients Treated with antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Disease* 2010;50(15):1387-1396.
6. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS e tumori. In: *Medicina Oncologica*, VIII edition, Elsevier Masson Ed. 2007, pp. 1455-77.
7. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Zanetti R, Vercelli M, Rezza G. Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer*. 2003; 89: 94-100.
8. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intrieri T, Vercelli M, Zamboni P, Tagliabue G, Zanetti R, et al. Pattern of cancer risk persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 2009;100:840-7.
9. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S. Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 425-32.
10. Polesel J, Franceschi S, Suligo B, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Vercelli M, Zanetti R, Tagliabue G, Russo A, Luminari S, Stracci F, de Lisi V, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010 on line (in press).
11. Guiget M, Bouè JC, Lang JM, Rosenthal E, Costigliola D, for the Clinical epidemiology Group of the FHDS-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDS-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10:1152-1159
12. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso AJ, Mercie P, Pellegrin JL, Neau D, Morlat P, Chene G, and Bonnet F. Role of uncontrolled HIV RNA Level and Immunodeficiency in the Occurrence of Malignancy in HIV-Infected Patients during the combination Antiretroviral Therapy Era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Disease* 2009;49:1109-1116.
13. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D; AIDS Malignancy Consortium. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2171-8.
14. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1483-91.

15. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1556-64.
16. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2003; 17: 1521-9.
17. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, Detels R. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2002 Apr 20;98(6):916-22.
18. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, Meignin V, Oksenhendler E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Jan 3;17(1):81-7.
19. Smith RS, Cokkides V, Brooks B, Saslow D, OW. Cancer Screening in the United States, 2010: A review of Current American Cancer Society guidelines and Issues in Cancer Screening. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:99-119.
20. European Commission: council recommendation on cancer screening. www.ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents.com.
21. Moran MG, Barkley TW, Hughes CB. Screening and management of Anal Dysplasia and anal Cancer in HIV-Infected Patients: A Guide for Practice. *J association Nurses AIDS Care* 2010; on line (in press).
22. Boffito M, Pillay D, Wilkins E. Management of advanced HIV disease: resistance, antiretroviral brain penetration and malignancies. *Int J Clin Pract* 2006;60:1098-1106.
23. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS-related Tumours. Kaposi's sarcoma. In www.startoncology.net
24. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, Nelson M, Gazzard B, Stebbing J. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*. 2004; 104: 2943-6.
25. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, Ballardini G, Stoppini L, Di Perri G, Mena M, Tavio M, Vaccher E, D'Arminio Monforte A, Tirelli U; AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2876-82.
26. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1999; 13: 2105-11.
27. Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Vérola O, Morel P, Danne O, Calvo F. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1998; 12: F45-9.
28. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, Aegerter P, Berthé H, de Truchis P, Zucman D, Rouveix E, Saiag P. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *CISIH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine*. *AIDS*. 2000; 14: 987-93.
29. Cattelan AM, Calabrò ML, Gasperini P, Aversa SML, Zanchetta M, Meneghetti F, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000; 28: 44-9.
30. Bower M, Weir J, Francis N, Newsom-Davis, Powles S, Crook T, Boffito M, Gazzard B and Nelson M. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *AIDS* 2009;23:1701-1706.

31. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS* 2008;22:937-945.
32. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, Palladino C, Leone P, Bugarini R, Malavasi L, Cafaro A, Falchi M, Valdembri D, Rezza G, Bussolino F, Monini P, Ensoli B. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med.* 2002; 8: 225-32.
33. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 537-47.
34. Srirangam A, Mitra R, Wang M, Gorski JC, Badve S, Baldrige L, Hamilton J, Kishimoto H, Hawes J, Li L, Orschell CM, Srour EF, Blum JS, Donner D, Sledge GW, Nakshatri H, Potter DA. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on Akt-regulated cell proliferation in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1883-96.
35. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, Valencia ME, Alegre M, Podzamczar D, González-Lahoz J; Caelyx/KS Spanish Group. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2004;18:1737-40.
36. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, Mauss S, Rockstroh JK; German Clinical AIDS Working Group (KAAD). Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection.* 2005; 33: 140-7.
37. Esdaile B, Davis M, Portsmouth S, Sarker D, Nelson M, Gazzard B, Bower M. The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2002; 16: 2344-7.
38. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, Garces C, Mantelle L, Mettinger K, Scadden DT, Gill PS. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95: 147-54.
39. 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.
40. Vaccher E, di Gennaro G, Simonelli C, Schioppa O, Spazzapan S, Bearz A, Tshimanga G, Tirelli U, per il GICAT. La terapia del sarcoma di Kaposi in stadio avanzato di malattia: stato dell'arte e studi clinici del GICAT. In: Tumori ed infezione da HIV. Un modello di studio della cancerogenesi. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2005, pp. 75-90.
41. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 399-402.
42. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-2106.
43. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, Ittah H, Morini JP, Deleuze J, Gorin I, Katlama C, Bricaire F, Dupin N. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006;94:1000-1006.
44. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, Dhillon T, Holmes P, Gazzard BG, Stebbing J. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5224-8.
45. French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009;48:101-107.

46. Spina M, Tirelli U. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17: 462-5.
47. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS-malignancies-Non Hodgkin Lymphoma. In www.startoncology.net
48. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol.* 2007; 136: 685-98.
49. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4423-7.
50. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, Vaccher E, Carbone A, Coiffier B, Chichino G, Bosly A, Tirelli U, Gisselbrecht C. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood.* 2006; 107: 3832-40.
51. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Flores A, Millá F, Feliu E. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol.* 2001; 112: 909-15.
52. Gérard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, Cardon B, Meignin V, Oksenhendler E. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30: 478-84.
53. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1491-500.
54. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8477-82.
55. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Anton-Culver H. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. *Hematol Oncol.* 2006; 24: 139-45.
56. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2029-2037.
57. Phenix BN, Lum JJ, Nie Z, Sanchez-Dardon J, Badley AD. Antiapoptotic mechanism of HIV protease inhibitors: preventing mitochondrial transmembrane potential loss. *Blood.* 2001; 98: 1078-85.
58. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, Rossi G, Nigra E, Berretta M, Cattaneo C, Rieger AC, Vaccher E, Tirelli U. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood.* 2005; 105: 1891-7.
59. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4123-8.
60. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005; 106: 1538-43.

61. Sparano J, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Von Roenen J, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A and Mitsuyasu R for the AIDS Malignancy Consortium. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2010;115(15):3008-16.
62. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003; 101: 4653-9.
63. Montoto S, Wilson J, Shaw K, Heath M, Wilson A, McNamara C, Orkin C, Nelson M, Johnson M, Bower M, Cwynarski AK. Excellent immunological recovery following CODOX-M/IVAC, an effective intensive chemotherapy for HIV-associated Burkitt's lymphoma. *AIDS* 2010;24:851-856.
64. Re A, Michieli MG, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Ruolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abruzzese L, Ferremi P, Carosi GP, Tirelli U and Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on Aids and Tumours (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009;114(7):1306-1313.
65. Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, Michieli MG, Ribera J, Canals C, Rosselet A, Conde E, Varela R, Cwynarski K, Gabriel I, Genet P, Guillerme G, Allione B, Ferrant A, Biron P, Espigado I, Serrano D and Sreda A. Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with HIV-Related Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2192-98.
66. Bortolin MT, Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, Bidoli E, Rupolo M, Berretta M, Tedeschi R, De Paoli P. Effects on virological and immunological parameters during CD34 mobilization in HIV patients with lymphoma. *Am J Hematol*. 2006; 81: 800-2.
67. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44: 111-45.
68. Corona G, Vaccher E, Sandron F, Toffoli G. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of Irinotecan in HIV patients with Kaposi's Sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:601-6.
69. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, Tirelli U, Bassetti D. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 546-9.
70. Mounier N, Katlama C, Costigliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Oncol Hematol* 2009;72:10-20.
71. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001; 91: 15
72. Floyd DJ, Nguyen DT, Lobins RI, Bashir Q, Doll DC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-7696.
73. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefky JM, Xue X, Watts H, Levine AM, Wright RL, Colie C, D'Sousa G, Massad S, Strickler HD. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial lesions in Human Immunodeficiency Virus-Positive women. *J Infect Disease* 2010;201:681-690.
74. Hentrich M, Marettta L, Chow KU, Bogner JR, Schürmann D, Neuhoff P, Jäger H, Reichelt D, Vogel M, Ruhnke M, Oette M, Weiss R, Rockstroh J, Arasteh K, Mitrou P, Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):914-9.

75. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, Valencia ME, Abella E, López-Guillermo A, Sureda A, Morgades M, Navarro JT, Esteban H; GESIDA Group; GELCAB Group Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):191-8.
76. Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson M, Nwokolo N, Powles T, Stebbing J, Wales N, Webb A; AIDS Malignancy Subcommittee. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008;9:336-388.
77. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancer in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol* 2009;21:445-454.

COMORBOSITÀ INFETTIVE HIV ASSOCIATE

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

1. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
2. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, Filice G. Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:297-303.
3. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González JA, Ruiz-Morales J, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Macías J, López-Cortés LF, Camacho A, Merchante N, Del Valle J; Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1274-82.
4. Tuma P, Jarrin I, Del Amo J, Vispo E, Medrano J, Martín-Carbonero L, Labarga P, Barreiro P, Soriano V. Survival of HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis. *AIDS*. 2010 Mar 13;24(5):745-53.
5. Carosi G, Puoti M, Antonucci G, De Luca A, Maserati R, Torti C, Bonfanti P, Bonora S, Bruno R, Gaeta GB, Antinori A, Monforte A, Orani A, Sagnelli E, Cargnel A, Cauda R, Mazzotta F, Pastore G, Suter F, Vullo V; Italian ART; HCV-HIV Coinfection Working Group. Antiretroviral therapy in chronic liver disease: focus on HIV/HCV coinfection--statements of the First Italian Consensus Workshop. *AIDS Rev*. 2005 Jul-Sep;7(3):161-7.
6. Soriano V, Puoti M, García-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008; 22:1-13.
7. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007;21(9):1073-89.
8. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1399-410.
9. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults. *HIV Med*. 2008; 9(2):82-8
10. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug;40(8):603-17.
11. Italian Association for the Study of the Liver; Italian Society of Infectious, Tropical Diseases; Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. *Dig Liver Dis*. 2010;42:81-91.
12. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfecting patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13: 953-7.
13. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, Martín-Rico P, Ríos-Villegas MJ, Hernández-Burruezo JJ, Merino D, López-Ruz MA, Rivero A, Muñoz L, González-Serrano M, Collado A, Macías J, Viciano P, Soriano V, Pineda JA. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Dec; 1365-73.
14. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, Perronne C, Carrat F; Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les Hépatites Virales HC02-Ribavir Study Team. Early virologic failure in HIV-coinfecting hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123-5.

15. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Nóvoa S, Santos I, López-Cortes LF, Merino D, Rivero A, Soriano V. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther.* 2008;13(3):429-37.
16. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, Halfon P. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther.* 2009;14:839-45.
17. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MA, Rodríguez-Baño J, Del Valle J, Camacho A, Sanz-Sanz J, Macías J, Pérez-Camacho I, Gómez-Mateos J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut.* 2009 Dec;58:1654-60.
18. Halfon P, Pénaranda G, Carrat F, Bedossa P, Bourlière M, Ouzan D, Renou C, Tran A, Rosenthal E, Wartelle C, Delasalle P, Cacoub P. Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV) mono-infected compared with HIV-HCV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:61-70.
19. Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, González-Serrano M, Mira JA, Sanz-Sanz J, Fernández-Fuertes E, Ruiz-Morales J, del Valle J, Macías J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2009;50:684-92.
20. Ryan P, Berenguer J, Michelaud D, Miralles P, Bellón JM, Alvarez E, Catalán P, Sánchez-Conde M, Resino S. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:109-10. PubMed PMID: 19092449.
21. Merchante N, Macías J, Ramayo E, Vergara S, García-García JA, Mira JA, Corzo JE, Gómez-Mateos JM, Lozano F, Pineda JA. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2006;13: 449-56.
22. Nüesch R, Ananworanich J, Srasuebku P, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, Mahanontharit A, Jupimai T, Ruxrungtham K, Hirschel B. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS.* 2008 Jan 2;22(1):152-4.
23. Low, E., A. Cox, M. Atkins, and M. Nelson.. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009; 23:546-547.
24. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med.* 2007; 74: 353-60.
25. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006 ;55 Suppl 6:vi1-12.
26. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007;46:1271-8.

MALATTIA TUBERCOLARE

1. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*. 2000;14:1219-28.
2. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-1 infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
3. Lawn SD, Myer L, Bekker L-G, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
4. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multi center randomized strategy trial. *PlosOne*, 2009;4:5575.
5. Abdul Karim SS, naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New Engl J med* 2010;362:697-706.
6. Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2000 Mar 31;14(5):615.
7. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
8. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, Ballinger J, Swaden L, Copley I, Johnson MA, Lipman MC. Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy. *J Infect Dis.* 2006 May 15;193(10):1437-40.
9. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006 Sep;61(9):791-4.
10. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Dec 5;17(18):2615-18.
11. Cassol E, Page T, Mosam A, Friedland G, et al. Therapeutic response of HIV-1 subtype C in African patients coinfecting with either *Mycobacterium tuberculosis* or human herpesvirus-8. *J Infect Dis.* 2005 Feb 1;191(3):324-32.
12. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res.* 2007 May;5(3):349-53.
13. Sustiva label information – approved on January, 24th 2007. Disponibile presso il sito web: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020972s029,021360s016lbl.pdf>.
14. Patel A, Patel K, Patel J, et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Sep 1;37(1):1166-9.
15. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):1017-23.
16. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(9):681-90.
17. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec;58(6):1299-302.
18. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, et al. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis.* 2004 Jun;8(3):211-6.
19. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):131-2.

20. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, Stambaugh JJ et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1305-1311.
21. Khachi H, O'Connell R, Ladenheim D et al. Pharmacokinetic interaction between lopinavir/ritonavir and rifabutin in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64: 871-873
22. Weiner M, Benator d, Burman W et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1481-1491.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm. Accessed 25 March 2010.
24. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul;53(7):2852-6. Epub 2009 May 11.
25. Brainard DM, Petry AS, Fang L, et al. Lack of a clinically important effect of rifabutin on raltegravir pharmacokinetics. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). 2009. Abstract A1-1296.
26. Jack C, Lalloo U, Karim QA, Karim SA, et al. A pilot study of once-daily antiretroviral therapy integrated with tuberculosis directly observed therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Aug 1;36(4):929-34.
27. Kumarasamy N, Chatguru C, Meyer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis coinfecting patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2004; 37:1574-1576.
28. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immunoreconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 389:1709-1712.
29. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2006;53 (&):357363.
30. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan;151(1):129-35.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

1. Brooks JT, Kaplan JE, Masur H. What's new in the 2009 US Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? *HIV Med* 2009;17:109-114.
2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-207.
3. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34.
4. Antinori A, Ammassari C, Torti C, et al. Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy. *Infection* 2009; 37: 270–282.
5. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLOS One* 2009;4:e5575.
6. Bategay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2007; 12: 841–851.
7. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351:256-61.
8. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-4.
9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler AG, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
10. Müller M, Wandel S, Colebunders R et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:251-61.
11. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 2008; 22: 601–610.
12. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1639–1646.
13. French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615–1627.
14. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009;6:162-71.
15. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.
16. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36:645–1.
17. Miro JM, Lopez JC, Podzamecz D, et al. GESIDA 04/98 Study Group: Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 79–89.

18. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. European HIV Cohorts: Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 239–250.
19. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633–8.

PAZIENTE ANZIANO

1. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 355: 1131-1137.
2. Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-29
3. CASCADE Collaboration. Differences in CD4 cell counts at seroconversion and decline among 5739 HIV-1 infected individuals with well-estimated dates of seroconversion. *JAIDS* 2003; 34:76-83
4. MJ. Silverberg, W Leyden, MA. Horberg, GN. DeLorenze, D Klein, CP. Quesenberry, Jr.: Older Age and the Response to and Tolerability of Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med.* 2007;167:684-691.
5. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CCH, et al: estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid conditions. *Am J Med* 2005; 118: 890-898.
6. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD for the INSIGHT SMART and ESPRIT Study groups. Risk of all cause mortality associated with non fatal AIDS and serious non-AIDS events in adults infected with HIV. *AIDS* 2010; 24: 697-706
7. G Orlando, P Meraviglia, L Cordier, L Meroni, S Landonio, R Giorgi, M Fasolo, I Faggion, A Riva, A Zambelli, R Beretta, G Gubertini, G Dedivitiis, G Jacchetti and A Cargnel: Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2006; 7: 549-557.
8. Gebo KA HIV and aging: implications for patient management. *Drugs Aging* 2006; 23:897-913.
9. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group: Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008, 22:1463-1473
10. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC et al Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008; 22:2331-2339.
11. The UK collaborative HIV cohort (CHIC) Study Steering Committee. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007; 21:1717-1721
12. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-1826.
13. S Grabar, I Kousignian, A Sobel, P Le Bras, J Gasnault, P Enel, C Jung, A Mahamat, JM Lang and D Costagliola: Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
14. M Nogueras, G Navarro, E Antón, M Sala, M Cervantes, M Amengual and F Segura: Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:159.
15. Christopher J. Johnson, Timothy G. Heckman, Nathan B. Hansen, Arlene Kochman, and Kathleen J. Sikkem: Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care.* 2009;; 21(5): 541-551
16. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Reports* 2008; 5:150-158
17. S Grabar, L Weiss and D Costagliola: HIV infection in older patients in the HAART era *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 4-7.
18. Cuzin L., Delpierre C., Gerard S. et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged > 50 years. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 654-7
19. Sabin CA, Smith CJ, Delpech V et al. The associations between age and the development of laboratory abnormalities and treatment discontinuation for reasons other than virological failure in the first year of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10:35-43

20. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A. for the EUROSIDA Study Group. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy:evidence from the EuroSIDA Study. *J Infect Dis* 2001; 183:1290-4
21. European AIDS Clinical Society: Guidelines – Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe . Novembre 2009. available at www.eacs.org
22. D:A:D Study Group; Friis-Møller N., Reiss P et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356:1723-1735
23. A Mocroft, O Kirk, J Gatell, P Reiss, P Gargalianos, K Zilmer, M Beniowski, JP Viard, S Staszewski, and JD. Lundgren for the EuroSIDA Study Group: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21:1119–1127.
24. Valcour V., Shikuma C., Shiramizu B. Et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals. The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63:822-827.
25. <http://www.cuore.iss.it/>
26. Mondy K., Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-S105
27. Borderi M., Gibellini D., Vescini F. et al Metabolic bone disease in HIV infection *AIDS* 2009; 23:1297-1310
28. Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S. et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25(1):9-14
29. Weber R., Sabin CA, Friis-Møller N. et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus. The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-1641
30. Biggar RJ, Kirby KA, Atkinson J, McNeel TS, Engels E; for the AIDS Cancer Match Study Group. Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(3):861-8.

PAZIENTE DONNA

1. Prins M, Meyer L, Hessel NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS*. 2005;19:357-370.
2. Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21:835-843.
3. Squires K, Currier J, Bridge D, et al. GRACE (Gender, Race And Clinical Experience): 48-week results of darunavir/r-based therapy in the largest trial in North America focused on treatment-experienced women. Program and abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract MOPEB042.
4. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:323-332.
5. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23:1679-1688.
6. Patterson K, Napravnik S, Eron J, Keruly J, Moore R. Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007;8:406-410.
7. Squires KE: Gender differences in the diagnosis and treatment of HIV. *Gend Med* 2007; 4:294-307.
8. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W et al: Are there differences in starting protease inhibitors, HAART and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:475-482.
9. Clark RA. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. *Drug Saf* 2005;28: 1075-1083.
10. Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B 2 NN study group. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005;19:463-471.
11. Watts DH : Treating HIV during pregnancy : an update on safety issues. *Drug Saf* 2006; 29(6):467-90.
12. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than man and develop particular lipodystrophy pattern. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;24:58-61.
13. Pernerstorfer-Shoen H, Jilma, Perschler A, et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidaemia. *AIDS* 2001;15:725-734.
14. Dube MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation* 2008;118: 36-40.
15. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine . Reduce bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22:359-402.
16. Anastos K, Lu D, Shi O, et al. The association of bone mineral density with HIV infection and antiretroviral treatment in women. *Antivir Ther* 2007; 12: 1049-1058.
17. Wasserman P. and Rubin D.: Highly Prevalent Vitamin D Deficiency and insufficiency in an Urban Cohort of HIV-Infected Men Under Care. *Aids Patient Care* 2010;24:223-227.
18. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499–523.
19. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV: Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003; 17: 2159–2168.
20. Almond LM, Hoggard PG, Edirisinghe D, Khoo SH, Back DJ: Intracellular and plasma pharmacokinetics of efavirenz in HIV-infected individuals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 738–744.

21. Pfister M, Labbé L, Hammer SM, Mellors J, Bennett KK, Rosenkranz S, Sheiner LB; Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 130–137.
22. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, Gulick RM: Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J Infect Dis* 2004; 189: 1176–1184.
23. Van der Leur MR, Burger DM, la Porte CJ, Koopmans PP: A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 650–653.
24. Clark RA, Theall K: Population-based study evaluating association between selected antiretroviral therapies and potential oral contraceptive pill failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37: 1219–1220.
25. Anderson J (ed). *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV*, 2005 Edition. US Department of Health and Human Services, Human Resources Service Administration, HIV AIDS Bureau; 2005. Available at: <http://hab.hrsa.gov/publications/womencare05/>
26. Cejtin H. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 709-39
27. Williams P, Narciso L, Browne G, Roberts J, Weir R, Gafni A. The prevalence, correlates, and costs of depression in people living with HIV/AIDS in Ontario: implications for service directions. *AIDS Educ Prev*. 2005;17:119-13.
28. Atkinson JH, Grant I. natural history of neuropsychiatric manifestations of HIV disease. *Psychiatr Clin North Am* 1994; 17:17-33.
29. Olatunji BO, Mimiaga MJ, O'Cleirigh C, Safren SA. Review of treatment studies of depression in HIV. *Top HIV Med*. 2006 Aug-Sep;14(3):112-24.
30. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA*. 2001;285:1466-1474.
31. Cook JA, Cohen MH, Burke J, et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002a;30:401-40.
32. Horberg MA, Silverberg MJ, Hurley LB, et al. Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:384-390.
33. Cohen MS: Preventing sexual transmission of HIV. *Clin Infect Dis* 2007; 45: S287–S292.
34. Spencer L, Karim R, Landay A, Mack W, Stiller T: Association between Immune activation and HIV-RNA 1 genital shedding. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 674).
35. Wang CC, Liu T, Anderson B, De Long A, Chapman S: Association between genital tract HIV-1 RNA shedding and mucosal inflammation among women on effective ART with undetectable plasma viral load. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 675).
36. Baetan J, Strick L, Lucchetti A, Whittington W, Sanchez J: Herpes simplex virus suppressive treatment decrease plasma and genital HIV-1 viral loads in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomized placebo controlled cross over trial. In: Program and abstracts of 15th conference on retroviruses and opportunistic infections, February 3–7, 2008, Boston, MA (Abstract 676).
37. Di Martino V, Lebray P, Myers RP et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004;40:1426-33.
38. Paladino N, Fainboim H, Theiler G et al. Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism. *J Virol* 2006;80:9144-50.

39. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56:390-5.

PAZIENTE IMMIGRATO

1. Levy V et al. Factor in the delayed HIV presentation of immigrants in Northern California: implication for voluntary counseling and testing programs. *J Immigrant Health*, 2007; 9: 49-54.
2. Mayberry RM, Mili F, Ofili E. Racial and ethnic differences in access to medical care. *Med Care Res Rev*, 2000; 57(1): 108-145.
3. Parrish DD, Kent CK. Access to care issues for African American communities: implications for STD disparities. *Sex Transm Dis*, 2008; 35:S19-S22.
4. Oramasionwu CU et al. HIV/AIDS disparities: the mounting epidemic plaguing US blacks. *J Natl Med Assoc*, 2009; 101(12): 1196-1204.
5. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2007 e dei casi di Aids in Italia al 31 dicembre 2008. Centro Operativo AIDS – Istituto Superiore di Sanità.
6. Waldrop-Valverde D. et al. Numeracy skills explain racial differences in HIV medication management. *AIDS Behav*, 2009; DOI 10.1007/s10461-009-9604-4.
7. Washington DL et al. Transforming clinical practice to eliminate racial-ethnic disparities in healthcare. *J Gen Intern Med*, 2008; 23: 685–91.
8. Page LG et al. Access to regular HIV care and disease progression among black African immigrants. *J Natl Med Assoc*, 2009; 101(12): 1230-1236.
9. Mugavero MJ et al. Racial disparities in HIV virologic failure: do missed visits matter? *JAIDS*, 2009; 50(1): 100-108.
10. Bartlett JG et al. Opt-Out testing for human immunodeficiency virus in the United States: progress and challenges. *JAMA*, 2008; 300(8): 945-951.
11. Lifson AR, Rybicki SL. Routine opt-out HIV testing. *Lancet*, 2007; 369(9561): 539-40.
12. CDC Guidelines: Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Setting. *MMWR*, 2006; 55(RR14): 1-17.
13. Boskey E. The CDC's HIV Testing Recommendations. *About.com Guide*, 2007.
14. Estrada AL. Health disparities among African-American and Hispanic drug injectors - HIV, AIDS, hepatitis B virus and hepatitis C virus: a review. *AIDS*, 2005; 19(3): S47-S52.
15. Buchacz K et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS*, 2004; 18: 2075-2079.
16. Palacios R et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *JAIDS*, 2007; 44: 356-359.
17. Bolivar H et al. The Challenge of HIV-1 Genetic Diversity: Discordant CD4+ T-Cell Count and Viral Load in an Untreated Patient Infected With a Subtype F Strain. *JAIDS*, 2009; 52(5): 659-661.
18. Rodes B et al. Quantitative detection of plasma Human Immunodeficiency Virus type 2 subtype A RNA by Nuclisens EasyQ assay (version 1.1). *J Clin Microbiol*, 2007; 45(1): 88-92.
19. Easterbrook PJ et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*, 2010; 13(1): 4.
20. Bousheri et al. Infection With Different HIV Subtypes Is Associated With CD4 Activation-Associated Dysfunction and Apoptosis. *JAIDS*, 2009; 52(5): 548-552.
21. Rodes B. et al. Viral response to antiretroviral therapy in a patient coinfecting with type 1 and type 2. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: e19-e21.

22. Van der Ende ME et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2 infected patients. *AIDS*, 2003; 17(suppl 3): S55-S61.
23. Poveda E et al. Are Fusion Inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004; 20(3): 347-348.
24. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006; 19(1): 1-7.
25. Kantor R. et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLOS Medicine*, 2005.
26. Holguin A et al. Efficacy of antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1 non-B subtypes. *AIDS Rev*. 2006 Apr-Jun;8(2):98-107.
27. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med* 2007; 120: 488-492.
28. Overton ET et al. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2009;10(6): 343-350.
29. Bleasby K et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6). *J Pharmacol Exp Ther*, 2005; 314(2): 923-31.
30. Horberg M et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 53(1): 62-69.
31. Bausserman LL et al. Racial differences in serum lipids in HIV+ women treated with protease inhibitor regimens. *HIV Clin Trials*, 2004; 5(6): 399-405.
32. Lai S et al. Long-term combination antiretroviral therapy is associated with the risk of coronary plaques in African Americans with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*, 2009; 23(10):815-824.
33. Salehian B et al. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Nation Med Associat*, 2005; 97(8): 1088-1092.
34. Freedman BI et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(11): 3366-3371.
35. Ledergerber B et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2007; 45(1): 111-119.
36. Míguez-Burbano M et al. Alcohol and Race/Ethnicity Elicit Different Changes in Lipid Profiles in HIV-Infected Individuals Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of the Association of Nurses in AIDS care*, 2009; 20 (3): 176-183.
37. Curtis JR et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006; 22(2): 125-131.
38. Libois A et al. Risk factors of osteopenia in HIV-infected women: No role of antiretroviral therapy. *Maturitas*, 2009; 65(1): 51-54.
39. Brown TT et al. Loss of Bone Mineral Density After Antiretroviral Therapy Initiation, Independent of Antiretroviral Regimen. *JAIDS*, 2009; 51(5): 554-561.
40. Robinson-Papp J et al. The Roles of Ethnicity and Antiretrovirals in HIV-Associated Polyneuropathy: A Pilot Study. *JAIDS*, 2009; 51(5): 569-573.
41. Ribaldo HJ et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS clinical trials group study. *Clin Infec Dis*, 2006; 42(3): 401-7.
42. van Luin M et al. Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009;52(2):240-245.

43. King T, Aberg JA. Clinical impact of patient population differences and genomic variation in efavirenz therapy. *AIDS*, 2008; 22(14): 1709-1717.
44. Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*, 2004; 5(2): 203-11.
45. Zucman D et al. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007;45(1):1-3.
46. Saag M, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7):1111-8.
47. Bogart LM et al. Conspiracy beliefs about HIV are related to antiretroviral treatment nonadherence among African American men with HIV. *JAIDS*, 2010; 53(5): 648-655.
48. Malebranche DJ et al. Race and sexual identity: perceptions about medical culture and healthcare among black men who have sex with men. *J Natl Med Assoc*, 2004; 96: 97-107.
49. Hartzell JD et al. Race and mental health diagnosis are risk factors for highly active antiretroviral therapy failure in a military cohort despite equal access to care. *JAIDS*, 2007; 44: 411-416.
50. Willard S, Angelino AF. The need for sociocultural awareness to maximize treatment acceptance and adherence in individuals initiating HIV therapy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*, 2008;7:S17–21.
51. Mugavero M et al. Racial Disparities in HIV Virologic Failure: Do Missed Visits Matter? *JAIDS*, 2009; 50(1): 100-108.
52. Williams JK et al. Learning from successful interventions: a culturally congruent HIV risk reduction intervention for African American men who have sex with men and women. *Am J Public Health*, 2009; 99(6): 1008-1012.
53. Spizzichino L. Counselling e psicoterapia nell'infezione da HIV. Dall'intervento preventivo al sostegno psicologico. Roma. Franco Angeli
54. Spizzichino L. Prometeo incatenato. Immigrazione e infezione da HIV. *Rivista psicologia clinica*, 2009.
55. Lee D et al. Evaluation of adherence and factors affecting adherence to combination antiretroviral therapy among white, hispanic and black men in the MACS Cohort. *JAIDS*, 2009; 52(2): 290-293.
56. Landrine H et al. Culture change and ethnic-minority health behavior: an operant theory of acculturation. *J Behav Med*, 2004; 27(6): 527-555.
57. Babudieri S et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*, 2000; 284: 179-180.
58. Morrone A. Oltre il colore della pelle. Italia crocevia di migranti e culture. Roma. Bugatto libri, 1999.

PAZIENTE PEDIATRICO

1. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet*, 2003. 362 (9396):1605-11.
2. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20(9):1289-94.
3. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(3):973-80.
4. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26.
5. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet*, 2003. 362(9396):1605-11.
6. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20(9):1289-94.
7. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed (march 2010).
8. Paediatric HIV/antiretroviral therapy and care guideline review. WHO technical reference group meeting | 10 - 11 April 2008, Geneva, Switzerland.
9. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med*. 2009 Nov;10(10):591-613.
10. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*, 2008. 197(3):398-404.
11. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS*, 2003. 17(6):867-77.
12. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA*, 2005. 293(18):2221-31.
13. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA*, 2006. 295(6):626-8.
14. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2006. 20 (2):207-15.
15. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(11):1692-8.
16. Violari A, Cotton M, Gibb D, et al. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral therapy (CHER) study. 4th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract LB WES103.
17. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*, 2004. 350 (24):2471-80.
18. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*, 2004. 18(2):237-45.

19. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS*, 2004. 18 (14):1915-24.
20. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. April 29, 2009; pp 1-90. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. Accessed (March2010).
21. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20 (9):1289-94.
22. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*, 1997. 175 (5):1029-38.
23. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*, 1998. 279(10):756-61.
24. Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007; 21: 947-955.
25. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C et al. Plasma pharmacokinetics of once- vs. twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005; 10: 239-246.
26. LePrevost M, Green H, Flynn J et al. Adherence and acceptability of once-daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 533-537.
27. Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004 Mar;5(2):203-11.
28. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 2007. 120(2):e416-23.
29. Gazzard BG for the British HIV Association Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9: 563-608.
30. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*, 2004. 189 (1):51-60.
31. Havens PL, Frank M, Cuene B, et al. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m²/dose in children and adolescents with HIV infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 8-11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 937.
32. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(3):216-24.
33. Chadwick EG, Rodman J, Palumbo P, et al. A prospective evaluation of pharmacologic, virologic, and immunologic parameters of lopinavir/ritonavir for HIV-1-infected infants < 6 months of age. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 766.
34. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*. 2001;358 (9295):1760-1765.
35. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999. 13(18):F123-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517>.
36. Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(8):713-8.

37. Vigano A, Cerini C, Pattarino G, Fasan S, Zuccotti GV. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected pediatric patients. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010; epub ahead of print.
38. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007;21:921-7.
39. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112:103-9.
40. Vigano A, Bedogni G, Cerini C et al. Both HIV infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV res.* 2010; Epub ahead of print.

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

1. Suligoi B, Boros S, Camoni L, Lepore D. Aggiornamento delle nuove diagnosi di HIV al 31.12.07 e Aggiornamento dei casi di AIDS al 31.12.08, Vol. 22 Notiziario dell'ISS 2009.
2. Report on the global AIDS epidemic, "At risk and neglected: four key populations", UNAIDS 2006; 5:114-119.
3. Seth C, Kalichman LC, Symbayi M et al. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: systematic review of empirical findings, Society of Prevention Research 2007.
4. Kalichman LC, Symbayi M, Cain D, Jooste S. Alcohol expectancies and risky drinking among men and women at high-risk for HIV infection in Cape Town South Africa. *Addict Behav.* 2007 Oct;32(10):2304-10.
5. Stall. The prevention of HIV infection associated with drug and alcohol use during sexual activity. 1988; New York Harrington Park Press.
6. Petry NM. Alcohol use in HIV patients: what we don't know may hurt us. 1999; *International Journal of STD and AIDS* 10(9):561-70.
7. Cook RT, Stapleton JT, Ballas ZK, Klinzman D. Effect of a single ethanol exposure on HIV replication in human lymphocytes. *J Investig Med* 1997;45:265-71.
8. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injection-drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1994; 331(7):450-9.
9. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, et al. Barrier to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280(6): 547-9.
10. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280(6): 544-6.
11. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 28(1): 47-58.
12. Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H, Saitz R, Samet JH. Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care.* 2007 Sep;19(8):1039-47.
13. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS- Comitato Scientifico di Progetto del Centro Nazionale per la Prevenzione e il controllo delle malattie. Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale. Ministero della Salute. Seconda edizione, dicembre 2005.
14. 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 Jan 28;14(2):151-5.
15. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, Hogg RS, Montaner JS. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend.* 2006 Sep 15;84(2):188-94.
16. Sullivan LE, Barry D, Moore BA, Chawarski MC, Tetrault JM, Pantaloni MV, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S184-90.
17. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantaloni MV, Barry D, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat.* 2007 Oct 12.
18. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27:251.
19. Wynn GH, Kelly LC, Zapor MJ et al. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drug abuse. *Psychosomatics* 2005; 46: 79-87.
20. Henry J, Hill I, Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998; 352: 1751-2.

21. Baum MK, Rafie C, Lai S. et al, Crack-cocaine use accelerates HIV Disease Progression in a color oh HIV-positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:93-99.
22. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. *Ann Pharmacother.* 2004 Jun;38(6):1024-30.
23. 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.
24. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:709–716.
25. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrobl Chemother* 2005; 55:417–419.
26. 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.
27. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection:a review. *Mt Sinai J Med* 2000; 65:429-36.
28. 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.
29. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241-8.
30. Schwartz EL, Brechpul AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic syndr* 1992; 5:612.
31. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict* 2001; 10: 296.
32. Clinical Protocol for the WHO European Regions. HIV/AIDS treatment and care for injecting drug user. World Health Organization 2007.
33. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1595-7.
34. Bart PA, Rizzarda PG, Gallant S et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit* 2001; 23:553-5.
35. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P. et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interactions between methadone, LAAM and nelfinavir. *Am J Addict* 2004; 13: 163-80.
36. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 476-82.
37. Friedland GH, Andrews L, Argawala S et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in chronically treated subjects. International Symposium HIV and Emerging Infectious disease. June 2004. Toulon, France.
38. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(2):175-86.
39. The DHHS Panel on Antiretrovirals guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, December 2009.
40. Bruce RD, Kresina TF, McCance-Katz EF, Medication-assisted treatment and HIV/AIDS: aspects in treating HIV-infected drug users. *AIDS* 2010; 24:331-340.

41. Scholler-Gyure M, van den Brink W, Kakuda TN, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2008; 48(3):322-9).
42. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS*. 2005; 19(15): 1635-41.
43. Anderson MS, Luk JM, Hanley WD et al. Effect of raltegravir (RAL) on the pharmacokinetics (PK) of methadone. ICAAC 2009: Abs A1-1295.
44. McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 4:S216-46.
45. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse E, Ma Q, Rainey P. Lack of clinically significant drug interactions between nevirapine and buprenorphine. *Am J Addict* (in press).
46. Carrieri MP, Vlahov D, Dellamonica P et al. Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif 2000 Study Group. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 51-54.
47. Baker J, Rainey PM, Moody DE, Morse GD, Ma Q, McCance-Katz EF. Interactions between Buprenorphine and Antiretrovirals: Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir. *Am J Addict* 2010 Jan 1; 19 (1):17-29.
48. Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C, Dastugue B, Peigue-Lafeuille H, Beytout J, Laurichesse H. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients. *Clin Chem*. 2003 Jul;49(7):1154-62.
49. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D et al. Inhibition of metadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 257-260.
50. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, Pade P, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Dec 1;91 (2-3):269-78.
51. Bruce RD, Altice FL, Moody DE, Lin S, Fang WB, Sabo JS, et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone. *Drug Alcohol Depend* 2009; 105:234–239.

DETENZIONE

1. Long J., Allwright S., Barry J., Reynolds S.R., Thornton L., Bradley F., Parry J.V. "Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey" *BMJ* 2001; 323 (7323): 1209-13.
2. Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M, Jenison S.A. "Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA" *Epidemiol Infect.* 2001 Dec;127(3):475-84.
3. Spaulding A., Stephenson B., Macalino G., Ruby W., Clarke J.G., Flanigan T.P. "Human Immunodeficiency Virus in Correctional Facilities: A Review" *Clin Inf Dis* 2002; 35; 305-12.
4. Dada MO Akanmu AS, Esan OA "Seroprevalence of HIV among male prisoners in Lagos State, Nigeria" *Niger Postgrad Med J.* 2006 Mar; 13(1) 6-9.
5. Coelho HC Perdoná GC, Neves FR, Passos AD "HIV prevalence and risk factors in a Brazilian penitentiary" *Cad Saude Publica* 2007 Sep; 23(9): 2197-204.
6. Poulin C. Alary M, Lambert G, Godin G, Landry S, Gagnon H, Demers E, Morarescu E, Rochefort J, Claessens C. "Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Quebec provincial prisons" *CMAJ* 2007 Jul 31; 177(3)252-6.
7. Andrew A Adjei, Armah HB, Gbagbo F, Boamah I, Adu-Gyamfi C, Asare I "Correlates of HIV, HBV HCV and syphilis infections among prison inmates and officers in Ghana: a national multicenter study" *BMJ Infectious Diseases* 2008; Mar 7;8:33.
8. Babudieri S, Longo B, Sarmati L, Starnini G, et al. "Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy." *J Med Virol.* 2005 Jul;76(3):311-7.
9. Niccolai LM. Toussova OV, Verevochkin SV, Barbour R, Heimer R, Kozlov AP. "High HIV prevalence, suboptimal HIV testing, and low Knowledge of HIV-positive serostatus among injection drug users in St Petersburg, Russia" *AIDS Behav.* 2008 Oct 9.
10. Kazi AM, Shah SA, Jenkins CA, Shepherd BE, Vermund SH. "Risk factors and prevalence of tuberculosis, human immunodeficiency virus, syphilis, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among prisoners in Pakistan" *Int J Infect Dis.* 2010 Feb 26.
11. Springer SA, Altice FL. "Managing HIV/AIDS in correctional settings". *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005 Nov; 2(4):165-70.
12. Ministero della Giustizia Italiano – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria.
13. Sarmati L., Babudieri S, Longo B, Starnini G, Carbonara S, Monarca R, Buonomini AR, Dori L, Rezza G, Andreoni M; Gruppo di Lavoro Infettivologi Penitenziari (GLIP). "Human Herpesvirus 8 and Human Herpesvirus 2 infections in prison population" *J Med Virol* 2007; 79; 167–173.
14. Hammett TM "HIV/AIDS and other infectious diseases among correctional inmates: transmission, burden, and an appropriate response." *Am J Public Health.* 2006 Jun;96(6):974-8. Epub 2006 Jan 31. Review.
15. Macalino G.E., et al. "Intake prevalence and intra-prison transmission of HIV and other bloodborne pathogens among incarcerated man and women in Rhode Island" 39th Meeting of I.D.S.A., Alexandria (VA) U.S.A.; 2001; abstract 742.
16. Edwards S., Tenant-Flowers M, Buggy J, Horne P, Hulme N, Easterbrook P, Taylor C. "Issues in the management of prisoners infected with HIV1: the King's College Hospital HIV prison service retrospective cohort study" *Br Med J* 2001; 322; 398-9.
17. Javanbakht M, Murphy R, Harawa NT, Smith LV, Hayes M, Chien M, Kerndt PR. Sexually transmitted infections and HIV prevalence among incarcerated men who have sex with men, 2000-2005. *Sex Transm Dis.* 2009 Feb;36(2 Suppl):S17-21.
18. Jafa K, McElroy P, Fitzpatrick L, Borkowf CB, et al HIV transmission in a state prison system, 1988-2005. *PLoS One.* 2009;4(5):e5416. Epub 2009 May 1.

19. Barros H, Ramos E, Lucas R. A survey of HIV and HCV among female prison inmates in Portugal *Cent Eur J Public Health*. 2008 Sep;16(3):116-20.
20. El Ghrari K , Terrab Z, Benchikhi H, Lakhdar H, Jroundi I, Bennani M. Prevalence of syphilis and HIV infection in female prison population in. *East Mediterr Health J*. 2007 Jul-Aug;13(4):774-9. French.
21. Abiona TC Adefuye AS, Balogun JA, Sloan PE Gender differences in HIV risk behaviors of inmates., *Womens Health (Larchmt)*. 2009 Jan-Feb;18(1):65-71).
22. Shakarishvili A Dubovskaya LK, Zohrabyan LS, et al Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):57-60.
23. Strazza L Massad E, Azevedo RS, Carvalho HB. Behavior associated with HIV and HCV infection in female prison inmates in São Paulo, Brazil *Cad Saude Publica*. 2007 Jan;23(1):197-205).
24. Casado C, Urtasun I, Saragosti S, Chaix ML, de Rossi A, Cattelan AM, Dietrich U, López-Galíndez C “Different distribution of HIV type 1 genetic variants in European patients with distinct riskpractices” *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 299-304.
25. Small W, Wood E, Betteridge G, Montaner J, Kerr T ”The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIV-positive injection drug users: a qualitative study”.*AIDS Care* 2009 Jun 21(6) 708-14.
26. Ines SM Moralejo L, Marcos M, Fuertes A, Luna G “Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected inmates” *Curr HIV res*. 2008 Mar; 6(2) 164-70.
27. Babudieri S., Aceti A., D’Offizi G.P., Carbonara S., Starnini G. “Directly Observed Therapy to treat HIV Infection in Prisoners” [letter] *JAMA* 2000; 284 (2); 179-80.
28. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, et al “Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment” *Clin Infect Dis* 2002; 34(4); 511-8.

GRAVIDANZA

Riferirsi al documento collegato “HIV e gravidanza”

TRAPIANTI

1. E. A. Blumberg, P. Stock and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Solid Organ Transplantation in the HIV-Infected Patient. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 4): S131–S135.
2. Tan-Tam CC, Frassetto LA, Stock PG. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients. *AIDS Rev.* 2009 Oct-Dec;11(4):190-204.
3. Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2816–2820.
4. Interactions between Antiinfective Agents and Immunosuppressants L. D. Thomas, G. G. Miller and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 4): S263–S266.

PROFILASSI POST ESPOSIZIONE

1. Saag MS. Candidate antiretroviral agents for use in post exposure prophylaxis. *Am J Med* 1997;102:25-31.
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *NEJM* 1997;337:1485-90.
3. Health Protection Agency. Occupational transmission of HIV – summary of published reports. March 2005 Edition. London: Health Protection Agency, March 2005. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/bbv/pdf/intl_HIV_tables_2005.pdf
4. Hamlyn E, Easterbrook P. Occupational exposure to HIV and the use of post-exposure prophylaxis. *Occup Med (Lond)* 2007;57:329-36.
5. Landovitz RJ. International AIDS Society. Occupational and Nonoccupational Postexposure Prophylaxis for HIV in 2009. *Top HIV Med* 2009;17:104-8.
6. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
7. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, et al. Narrative review: Antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146:591-601.
8. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007;21:262-3.
9. Prada N, Davis B, Jean-Pierre P, et al. Drug susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. *JAIDS* 2008;49:117-22.
10. Landovitz RJ, Currier JS. Clinical practice. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1768-75.
11. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;13:iii, ix-x, 1-60.
12. Franco A, Starace F, Aprea L, et al. Esposizione sessuale al virus HIV, comportamenti sessuali ed utilizzo della profilassi farmacologica post-esposizione (PEP). *Le Infezioni in Medicina* 2009, n. 2, 88-94.
13. Puro V, De Carli G, Schifano E, Ippolito G on behalf of IRAPEP. Antiretroviral Prophylaxis following Sexual Exposure in Italy. The Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis (IRAPEP). Presented at the Italian Conference on Aids and Retroviruses (ICAR), Milan, Italy 24-26 May 2009. *Infection* 2009; 37 (Suppl.2):103 (abstract PO125).
14. Puro V, De Carli G, Schifano E, Piselli P, Ippolito G on behalf of IRAPEP. Antiretroviral prophylaxis following Sexual Exposure to HIV in Italy. The Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis (IRAPEP). Presented at Best Poster Discussion, 12th European AIDS Conference/EACS, Cologne, Germany, 11-14 November 2009. *HIV Med* 2009;10 (Suppl.2): 38-39 (abstract BPD1/5) .
15. Grant RM. Antiretroviral Agents Used by HIV-Uninfected Persons for Prevention: Pre- and Postexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2010; 50(S3):S96–S101.
16. Lunding S, Katzenstein TL, Kronborg G, et al. The Danish PEP registry: experience with the use of postexposure prophylaxis (PEP) following sexual exposure to HIV from 1998 to 2006. *Sex Transm Dis* 2010;37:49-52.
17. Tissot F, Erard V, Dang T, Cavassini M. Nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis: a 10-year retrospective analysis. *HIV Med* 2010 Mar 25. [Epub ahead of print].
18. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD003510.
19. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.

20. Baggaley RF, White RG, Boily MC. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. *Int J Epidemiol* 2008;37:1255-65.
21. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2009;9:118-29.
22. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010 Apr 20 [Epub ahead of print].
23. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:553-563.
24. Cohen MS, Gay CL. Treatment to Prevent Transmission of HIV-1. *Clin Infect Dis* 2010; 50(S3):S85– S95.
25. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill* 1999;4:33-6.
26. 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.
27. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antiretroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008; 89: 165–69.
28. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008; 372: 314–20.
29. Garnett GP, Gazzard B. Risk of HIV transmission in discordant couples *Lancet* 2008; 372: 270-1.
30. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD002835.
31. Puro V, Soldani F, De Carli G, Lazarevic Z, Mattioli F, Ippolito G on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral HIV post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003;17:1988–90.
32. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *JAIDS* 2008;47:494-9.
33. Mayer P, Mimiaga M, Gelman M, Trufant J, Maynard S, McMorro P. Tenofovir DF/emtricitabine/raltegravir (TDF/FTC/RAL) appears safe and well-tolerated for non-occupational post-exposure prophylaxis (NPEP). [Abstract WEAC104.] 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2009; Cape Town, South Africa.
34. Mechai F, Quertainmont Y, Sahali S, Delfraissy JF, Ghosn J. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol*. 2008;80:9-10.
35. Siegel MO, Kan VL, Benator DA. Raltegravir for postexposure prophylaxis following occupational exposure to HIV. *AIDS* 2008;22:2552-3.
36. Burty C, Pavel S, Ghomari K, et al. Tolerability of fosamprenavir/ritonavir associated with zidovudine-lamivudine used as postexposure prophylaxis for HIV infection. *J AIDS* 2008;49:334-6.
37. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2:27.
38. Burty C, Prazuck T, Truchetet F, et al. Tolerability of two different combinations of antiretroviral drugs including tenofovir used in occupational and nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24:1-3.
39. Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Georgiou O, et al. Expanded postexposure prophylaxis for simultaneous multiple source HIV exposure in a health-care worker. *Int J STD AIDS* 2010;21:147-8.

40. Italian Registry of Antiretroviral Post-exposure Prophylaxis. Effects of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000;14:2407–8.
41. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.
42. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS* 2007; 21:1165–74.
43. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2004;164:46-54.
44. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos JC, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS* 2006;20:1753-61.
45. Hornberger J, Holodniy M, Robertus K, Winnike M, Gibson E, Verhulst E. A systematic review of cost-utility analyses in HIV/AIDS: implications for public policy. *Med Decis Making* 2007;27:789-821.
46. Barham L, Lewis D, Latimer N. One to one interventions to reduce sexually transmitted infections and under the age of 18 conceptions: a systematic review of the economic evaluations. *Sex Transm Infect* 2007;83:441–7.
47. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, et al. Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. *AIDS* 2008;22:1829–39.
48. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med* 2009;10:199-208.
49. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH; Praca Onze Study Team. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *JAIDS* 2004;35:519-25.
50. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.
51. Poynten IM, Smith DE, Cooper DA, Kaldor JM, Grulich AE. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV Med* 2007;8:374-81.
52. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz RJ, et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. *AIDS Care* 2007 Oct 24;1-6.
53. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, et al. Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers. *J Hosp Infect* 2004;57:179-82.
54. Gibellini D, Borderi M, Bon I, et al. HIV-1 infection of a nurse from a newborn with an unknown HIV infection: a case report. *J Clin Virol* 2009;46:374-7.
55. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *JAIDS* 1992;5:1116-8.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO INFEZIONI OPPORTUNISTICHE - DOC. COMPL. COLLEGATO

1. Brooks JT, Kaplan JE, Masur H. What's new in the 2009 US Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among adults and adolescents with HIV? *HIV Med* 2009;17:109-114.
2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-207.
3. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS.* 2006;43:27-34.
4. A. Antinori, A. Ammassari, C. Torti, et al. Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy. *Infection* 2009; 37: 270–282.
5. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLOS One* 2009;4:e5575.
6. Bategay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2007; 12: 841–851.
7. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351:256-61.
8. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-4.
9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler AG, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
10. Müller M, Wandel S, Colebunders R et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:251-61.
11. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 2008; 22: 601–610.
12. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1639–1646.
13. French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615–1627.
14. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G. Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009;6:162-71.
15. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42.
16. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36:645–1.
17. Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. GESIDA 04/98 Study Group: Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 79–89.

18. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. European HIV Cohorts: Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 239–250.
19. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160:2633–8.
20. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996;124:792–802.
21. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1451–7.
22. Randall Curtis J, Yarnold PR, Schwartz DN, Weinstein RA, Bennett CL. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:393–8.
23. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006; 355:173–81.
24. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1986; 105:37–44.
25. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS* 1992;6:301–5.
26. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome: efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988;84:94–100
27. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992;116:33–43.
28. Katlama C, De Wit S, O’Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268–75.
29. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1346–9.
30. Ammassari A, Murri R, Cingolani A, De Luca A, Antinori A. AIDS-associated cerebral toxoplasmosis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219:209-22.
31. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:124–9.
32. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:213–7.
33. Goguel J, Katlama C, Sarfati C, et al. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1997;11:1658–9.
34. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1963–9.

35. Molina JM, Chastang C, Coguel J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis* 1998;177:1373-7.
36. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
37. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:1234-43.
38. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999;29:125-33.
39. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-97.
40. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjuvant therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2215-17.
41. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-92.
42. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:493-503.
43. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis* 2003;187:1046-52.
44. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992; 326:83-89.
45. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337:15-21.
46. Perfect JR, Dismukes WE, Francoise Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291-322.
47. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
48. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-6.
49. Shelburne SA, Darcourt J, White AC, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1049-52.
50. Larsen RA. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:297-8.
51. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:239-50.

52. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1329–31.
53. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004;38:565–71.
54. Johnson P, Wheat LJ, Cloud G et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis inpatients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9.
55. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A et al: Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:658-61.
56. Studies of Ocular Complications of AIDS Research, Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994;101:1250–61.
57. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmology* 2008; 145: 397-408.
58. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S et al A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-26.
59. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA et al. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:446-76.
60. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;177:1182–7.
61. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:23–31.
62. Schacker T, Hu HL, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:21–8.
63. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12–21.
64. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:12–21.
65. CDC. Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2006;55(No. RR-11).
66. Stoner B: Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S130-46.
67. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65: 65–70.
68. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003;9(Suppl 1):47-53.
69. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2005;43:4175–7.
70. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 2006; 67: 1692–94.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO/NOTA HIV E GRAVIDANZA – DOC. COMPL. COLLEGATO

Gli studi clinici controllati svolti nella popolazione delle gravide con HIV, al di fuori dei contesti dei paesi a risorse limitate, sono assai poco numerosi. Si è quindi stabilito in questo documento, in analogia ad altre linee guida sull'argomento [3], di non inserire la gradazione di livello di qualità delle evidenze disponibili.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(3):665-6
2. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197(3 Suppl):S26-32
3. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, April 29, 2009. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=9>
4. Koenig LJ, Espinoza L, Hodge K, Ruffo N. Young, seropositive, and pregnant: epidemiologic and psychosocial perspectives on pregnant adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3 Suppl):S123-31
5. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Degli Antoni A, Ferrazzi E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect*. 2006;134:1120-7
6. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, Song JL, Jin Z, Zhao JQ, Clapp S, Chen IS, Ho DD, Ammann AJ. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med*. 1997 May;3(5):549-52
7. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis*, 2001. 183(4):539-45
8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(22):1621-9
9. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;3:CD008440
10. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001 Apr 25;285(16):2083-93
11. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94
12. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekecewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL; International PACTG 316 Team. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):189-98
13. Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, Mathias AA, Holland DT, Paul ME, Connor J, Huang S, Nguyen BY, Watts DH, Mofenson LM, Smith E, Deutsch P, Kaiser KA, Tuomala RE. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Feb;51(2):783-6
14. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006 Oct 3;20(15):1931-9

15. Villani P, Florida M, Pirillo MF, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 62(3):309-15
16. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6): 385-93
17. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):394-402
18. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS*. 1999 Jul 30;13(11):1377-85
19. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med*. 2004 May;5(3):180-4
20. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP; Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7
21. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, et al., Italian Register for HIV Infection in Children. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis*. 2009 May 1;48:1310-7
22. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS*, 1998. 12(18): F241-7
23. Thorne C, Patel D and Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*, 2004. 18(17):2337-9
24. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*, 2002. 346(24):1863-70
25. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*, 2006. 20(18):2345-53
26. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al. Is Antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*, 2006. 193(9):1195-201
27. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a metaanalysis. *AIDS*, 2007. 21(5):607-15
28. Ravizza M, Martinelli P, Bucci A, Fiore S, Alberico S, Tamburrini E, Tibaldi C, Guaraldi G, Anzidei G, Maccabruni A, Crisalli MP, Florida M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis*. 2007 Mar 15;195(6):913-4
29. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 5, November 2009. Available at: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp>
30. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80

31. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 Jan 1989 - 31 July 2009. Executive Summary. Available at: <http://www.APRegistry.com>
32. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Warning Letter. January 5, 2001
33. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999. 354(9184):1084-9
34. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003. 17(12):1769-85
35. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 25(3):261-8
36. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(11):759-66
37. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(4):380-7
38. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS*, 2007. 21(8):929-38
39. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15;35(5):538-9
40. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:371-6
41. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med*. 2007;8:357-66
42. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med*. 2006;7:338-44)
43. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*. 2009;23:2425-30
44. Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS*. 2010; 24:109-14)
45. Roberts SS, Martinez M, Covington DL, et al. Lopinavir/ritonavir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:456-61
46. Visnegarwala F, Krause KL and Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med*, 1997. 127(10):947
47. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med*, 1997. 127(10):948
48. Chmait R, Franklin P, Spector SA, et al. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. *J Perinatol*, 2002. 22(5):370-3
49. Dinsmoor MJ, Forrest ST. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2002. 10(4):187-91
50. Tang JH, Sheffeld JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(5):1115-9

51. van der Lugt J, Colbers A, Burger D. Clinical pharmacology of HIV protease inhibitors in pregnancy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3:620-6
52. Jeantils V, Alloui C, Rodrigues A, et al. Use of enfurvitide in pregnancy in HIV positive women in seven cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37:396-400
53. Furco A, Gosrani B, Nicholas S, et al. Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS*. 2009;23:434-5
54. Madeddu G, Calia GM, Campus ML, et al. Successful prevention of multidrug resistant HIV mother-to-child transmission with enfuvirtide use in late pregnancy. *Int J STD AIDS*. 2008;19:644-5
55. Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, et al. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS*. 2006, 20:1465-7
56. Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS*. 2006; 20:297-9
57. Cohan D, Feakins C, Wara D, et al. Perinatal transmission of multidrug-resistant HIV-1 despite viral suppression on an enfuvirtide-based treatment regimen. *AIDS*. 2005;19:989-90
58. European Collaborative Study. Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Inf Dis* 2005; 40: 458-65
59. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(3):236-45
60. Marcollet A, Goffinet F, Firsirotu G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(4):784-9
61. Mbori-Ngacha D, Richardson BA, Overbaugh J, Panteleeff DD, Nduati R, Steele M, John-Stewart G. Short-term effect of zidovudine on plasma and genital human immunodeficiency virus type 1 and viral turnover in these compartments. *J Virol*. 2003 Jul;77(13):7702-5
62. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jun;41(6):1231-6
63. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, Fox L, Kessler H, Fife KH, Richman DD. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(1):321-5
64. Cunningham CK, Chaix ML, Rekeciewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis*, 2002. 186(2):181-8
65. British HIV Association and Children's HIV Association Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. Available on: <http://www.bhiva.org/files/file1030232.pdf>
66. World Health Organization. HIV and infant feeding technical consultation consensus statement, 2006. Available at: http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/NUTRITION/consensus_statement.htm
67. Lambert JS, Nogueira SA, Abreu T, et al. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil. *Sex Transm Infect*, 2003. 79(6):448-52
68. Peters V, Liu KL, Gill B, Thomas P, Dominguez K, Frederick T, Melville SK, Hsu HW, Ortiz I, Rakusan T; PSD Consortium. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):905-6

69. Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, Rouzioux C, Blanche S. Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr.* 2006 Oct;165(10):684-7
70. McDonald C, Lambert J, Nayagam D, Welz T, Poulton M, Aleksin D, Welch J. Why are children still being infected with HIV? Experiences in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in south London. *Sex Transm Infect.* 2007;83:59-63

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO PAZIENTE PEDIATRICO E ADOLESCENTE – DOC. COMPL. COLLEGATO

1. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to CD4 percent, viral load, and age. *Lancet*, 2003. 362(9396):1605-11.
2. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20(9):1289-94.
3. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(3):973-80.
4. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *The European Collaborative Study. Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26
5. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed (march 2010)
6. Paediatric HIV/antiretroviral therapy and care guideline review. WHO technical reference group meeting | 10 - 11 April 2008, Geneva, Switzerland
7. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med*. 2009 Nov;10(10):591-613.
8. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20(9):1289-94.
9. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS*, 2003. 17(6):867-77.
10. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA*, 2005. 293(18):2221-31.
11. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA*, 2006. 295(6):626-8.
12. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2006. 20(2):207-15.
13. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(11):1692-8.
14. Violari A, Cotton M, Gibb D, et al. Antiretroviral therapy initiated before 12 weeks of age reduces early mortality in young HIV-infected infants: evidence from the Children with HIV Early Antiretroviral therapy (CHER) study. 4th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract LB WES103.
15. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*, 2004. 350(24):2471-80.
16. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*, 2004. 18(2):237-45.
17. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS*, 2004. 18(14):1915-24.
18. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal

HIV Transmission in the United States. April 29, 2009; pp 1-90. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. Accessed (March 2010).

19. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration, Dunn D, Woodburn P, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*, 2008. 197(3):398-404.
20. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis*, 1997. 175(5):1029-38.
21. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*, 1998. 279(10):756-61.
22. Green H, Gibb DM, Walker AS et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007; 21: 947–955.
23. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C et al. Plasma pharmacokinetics of once- vs. twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005; 10: 239–246.
24. LePrevost M, Green H, Flynn J et al. Adherence and acceptability of once-daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 533–537.
25. Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004 Mar;5(2):203-11
26. Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417–1426.
27. Benson C, Ribaud H, Zheng E et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada, February 2009 [Abstract 721].
28. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 2007. 120(2):e416-23
29. Gazzard BG for the British HIV Association Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9: 563–608.
30. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (March 2010).
31. Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis*, 2003. 23(2):173-81.
32. Teglas JP et al. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*. 2001 Jan 26;15(2):241-3.
33. Carr A. Antiretroviral therapy for previously untreated HIV-1-infected adults: 2NN, or just one? *Lancet*, 2004. 363(9417):1248-50.
34. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. 17(11):1639-47.
35. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002. 35(1):182-9.
36. Baylor M, Ayime O, Truffa M, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected children. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 776.

37. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, et al. Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial--PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000. 16(12):1113-21.
38. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*, 2004. 189(1):51-60.
39. Havens PL, Frank M, Cuene B, et al. Pharmacokinetics and safety of lopinavir/ritonavir doses greater than 300 mg/m²/dose in children and adolescents with HIV infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 8-11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 937.
40. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(3):216-24.
41. Chadwick EG, Rodman J, Palumbo P, et al. A prospective evaluation of pharmacologic, virologic, and immunologic parameters of lopinavir/ritonavir for HIV-1-infected infants < 6 months of age. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 766.
42. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*. 2001;358(9295):1760-1765.
43. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829.
44. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(14):1967-1969.
45. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA*. 2001;286(2):171-179.
46. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999. 13(18):F123-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517>.
47. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(12):1787-93.
48. Resino S, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA, et al. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 57(3):579-82.
49. Ramos JT, De Jose MI, Duenas J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(10):867-73
50. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(8):496-507.
51. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(2):236-42.
52. Ross L, Parkin N, Chappey C, et al. Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS*, 2004. 18(12):1691-6.
53. Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(8):713-8.

54. van der Lugt J, Autar RS, Ubolyam S, et al. Pharmacokinetics and short-term efficacy of a double-boosted protease inhibitor regimen in treatment-naive HIV-1-infected adults. *J Antimicrob Chemother*, 2008. 61(5):1145-53.
55. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*, 2006. 20(8):1131-9.
56. King JR, Acosta EP, Chadwick E, et al. Evaluation of multiple drug therapy in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(3):239-44.
57. Viganò A, Schneider L, et Al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. *J Infect*. 2005 Jun;50(5):404-11.
58. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*, 2006. 20(6):795-803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549962>
59. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2005. 192(9):1537-44.
60. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. and ATHENA Cohort Study Group. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2003. 17(8):1157-65.
61. Fletcher CV, Acosta EP, Henry K, et al. Concentration-controlled zidovudine therapy. *Clin Pharm Therapeutics*, 1998. 64(3):331-8.
62. Durant J, Glevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 1999. 353(9171):2195-9.
63. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999. 13(18):F123-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630517>
64. Verhofstede C, Wanzele FV, Van Der Gucht B, et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS*, 1999. 13(18):2541-6.
65. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis*, 2006. 194(9):1309-18
66. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, et al. prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS*, 2002. 16(16):2175-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409739>
67. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, et al.; Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157(3):249-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622674>
68. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, et al; PACTG Protocol 345 Team. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(9):793-800
69. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *AIDS Patient Care STDs*, 2004. 18(9):527-38.
70. Farley J, Hines S, Musk A, et al. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 33(2):211-8.
71. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*, 1991. 48(9):1978-88.
72. Bova CA, Fennie KP, Knafl GJ, et al. Use of electronic monitoring devices to measure antiretroviral adherence: practical considerations. *AIDS Behav*, 2005. 9(1):103-10.

73. Vigano A, Cerini C, Pattarino G, FAsan S, Zuccotti GV. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy in HIV-infected and HIV-exposed uninfected pediatric patients. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010; epub ahead of print
74. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007;21:921-7.
75. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112:103-9.
76. Vigano A, Bedogni G, Cerini C et al. Both HIV infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV res.* 2010; Epub ahead of print.