

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

Novembre 2013

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



INTRODUZIONE

Premesse

In linea con quanto già fatto in altre nazioni, le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* (LG-HIV ITA) hanno l'ambizione di fornire le indicazioni al governo clinico della patologia con l'obiettivo di giungere all'uso ottimale della terapia antiretrovirale. La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti, ha visto protagonisti, con entusiasmo e grande spirito di collaborazione, diversi organismi istituzionali, numerosi specialisti e le associazioni dei pazienti (il Ministero della Salute, il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, la Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS, l'Agenzia Italiana del Farmaco e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali). Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere un testo autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni, premessa fondamentale per prevedere una corretta applicazione.

Obiettivi e definizione del target

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

Modalità di definizione degli argomenti chiave e dei principali quesiti clinici

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

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

Su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), formalmente incaricato dal Ministro, l'*HIV/AIDS Italian Expert Panel* (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute (Mds), e da specialisti esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Sono stati stabiliti gli organi di governo (Comitato Esecutivo – CE) e coordinamento (Coordinatore, Coordinatori Editoriali e Responsabili Istituzionali) dell'EP, il cui criterio generale di composizione è stato il principio della competenza clinica e scientifica e quello di *expertise* sugli aspetti chiave della patologia, ivi comprese le sue implicazioni sociali e culturali. Il criterio specifico di scelta dei membri dell'EP ha riguardato vari aspetti di conoscenza ed esperienza clinico-scientifica nella diagnosi e cura di HIV/AIDS e patologie associate, esperienza come appartenente ad associazioni pazienti o comunque associazioni operanti nel settore, *expertise* metodologica e di gestione in ambito socio-sanitario. È stato redatto un piano di stesura dell'opera, dimensionando ciascun capitolo in base alla complessità e all'importanza dell'argomento specifico, di organizzazione metodologica ed editoriale. 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, supportati da esperti della materia trattata. Mds-CNAIDS-ISS e SIMIT hanno concordato sulle modalità di divulgazione 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 anni. Gli studi controllati sono stati valutati in modo critico, in particolare analizzando il disegno, la potenza, la rappresentatività in termini di popolazione, gli obiettivi primari e secondari, la durata, i criteri di superiorità, non-inferiorità ed equivalenza, la metodologia e l'analisi statistica dei dati. Sono state anche considerate

informazioni redatte in sede di *safety report* da parte di Autorità regolatorie (FDA – *Food and Drug Administration*, EMA – *European Medicine Agency*, AIFA – *Agenzia Italiana del Farmaco*).

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

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

Metodologia del processo di consenso

I gruppi di lavoro hanno stabilito una pianificazione del lavoro ed elaborato un testo attraverso la verifica progressiva dei contenuti per via telematica, con i quali è stato redatto il lavoro e raggiunta la condivisione in seduta plenaria, sia sui contenuti che sul grado di raccomandazione. 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.

Strategia di divulgazione dell’opera e iniziative di applicabilità

Prevista la pubblicazione sui siti del Ministero della Salute e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali nonché una versione ridotta da inviare per pubblicazione a rivista internazionale specializzata *peer-reviewed*. Vanno inoltre favoriti progetti culturali di applicabilità nel contesto socio-assistenziale, che vedono protagoniste le associazioni dei pazienti con la maggior parte dei diversi organismi istituzionali prima citati e i numerosi specialisti (es.: *HIV Patient’s Journey*).

Piano di aggiornamento dell’opera

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

Dichiarazione dei conflitti d’interesse

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

Farmacovigilanza: l’importanza delle segnalazioni

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

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

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

Responsabili Istituzionali

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

Coordinatore

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

Comitato Esecutivo

Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Giuseppe Ippolito, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - CNAIDS; Nadir Onlus, Roma*
Oleari Fabrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*

Coordinatori Editoriali

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

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Bini Teresa, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
Bonfanti Paolo, *Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Lecco*
Bonora Stefano, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Borderi Marco, *Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Capobianchi Maria Rosaria, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Cagarelli Roberto, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
Calcagno Andrea, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Castagna Antonella, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Castelli Francesco, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Cattelan Anna Maria, *Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo*
Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cinque Paola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Corbelli Giulio Maria, *Plus Onlus, Bologna*
d'Arminio Monforte Antonella, *Università degli Studi di Milano, Milano*
d'Ettore Gabriella, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
De Carli Gabriella, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
De Luca Andrea, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Di Biagio Antonio, *Azienda Ospedaliera San Martino, Genova*
Di Perri Giovanni, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Di Pietro Massimo, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
El Hamad Issa, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
Errico Margherita, *NPS Italia Onlus, Napoli*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
Florida Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gaeta Giovanni Battista, *Università di Napoli, Napoli*
Gervasoni Cristina, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Giacomet Vania, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Gianotti Nicola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
Giaquinto Carlo, *Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*
Girardi Enrico, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Gori Andrea, *Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza*
Grossi Paolo, *Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

Guaraldi Giovanni, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Lichtner Miriam, *Sapienza Università di Roma Polo Pontino, Roma*
 Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Lo Caputo Sergio, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 Maggi Paolo, *Policlinico di Bari, Bari*
 Maggiolo Franco, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
 Malena Marina, *Centro di Medicina Comunitaria ULSS 20, Verona*
 Marchetti Giulia, *Università degli studi di Milano, Milano*
 Maserati Renato, *Policlinico San Matteo, Pavia*
 Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Nicastrì Emanuele, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Nozza Silvia, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
 Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
 Puoti Massimo, *Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*
 Puro Vincenzo, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Rancilio Laura, *Caritas Italiana, Milano*
 Ravizza Marina, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
 Rizzardini Giuliano, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Rusconi Stefano, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Santoro Maria, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
 Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
 Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
 Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
 Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
 Tamburrini Enrica, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Tambussi Giuseppe, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Tavio Marcello, *Azienda Ospedaliera-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona*
 Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
 Visintini Raffaele, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Vullo Vincenzo, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 Zuccotti Gian Vincenzo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Ringraziamenti

Caraglia Anna, *Ministero della Salute, Roma*
 Ivanovic Jelena, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Monarca Roberto, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
 Pascucci Maria Grazia, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*

Past Members

Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
 Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
 Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
 Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
 Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Prestileo Tullio, *Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo*
 Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Spina Michele, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
 Starace Fabrizio, *Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena*
 Sterrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliera - Universitaria Careggi, Firenze*
 Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
 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*
 Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Zaccarelli Mauro, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*

PIANO DELL'OPERA

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

7 Sezione 1 - Adulti e Adolescenti

- 8 Valutazione e Preparazione del paziente
- 10 Diagnostica Virologica
- 15 Diagnostica Immunologica
- 17 Perché e Quando iniziare
- 19 Come Iniziare
- 24 Ottimizzazione
- 29 Fallimento Terapeutico e Interruzione Terapeutica Strutturata
- 32 Aderenza
- 35 Qualità della Vita
- 37 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

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

Non Infettive

- 40 Principi Generali
- 43 Malattia Cardiovascolare
- 45 Lipodistrofia
- 46 Malattia dell'Osso
- 47 Malattia Renale
- 48 Malattia Epatica
- 49 Deficit di Vitamina D
- 50 Disfunzioni Sessuali
- 52 Disturbi Neurocognitivi e/o Psichiatrici
- 54 Tumori

Infettive

- 57 Infezione da Virus Epatitici
- 61 Malattia Tubercolare
- 64 Infezioni Opportunistiche

68 Sezione 3 - Popolazioni cui Porre Attenzione

- 69 Anziano
- 70 Bambino e Adolescente
- 77 Donna
- 78 Immigrato

79 Sezione 4 - Condizioni Particolari

- 80 Detenzione
- 83 Gravidanza
- 87 Tossicodipendenza e/o Alcol-dipendenza

89 Sezione 5 - Situazioni Specifiche

- 90 Profilassi Post Esposizione
- 93 Trapianti
- 96 Vaccinazioni

100 Farmaci Equivalenti in HIV/AIDS

101 Riferimenti Bibliografici Generali

128 Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Alcune abbreviazioni utilizzate nel testo: AZT/ZDV: zidovudina, d4T: stavudina, ddI: didanosina, 3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETV: etravirina, RPV: rilpivirina, IDV: indinavir, SQV: saquinavir, LPV: lopinavir, FPV: fosamprenavir, ATV: atazanavir, DRV: darunavir, TPV: tipranavir, ENF: enfuvirtide, ELV: elvitegravir, RAL: raltegravir, DTG: dolutegravir, MVC: maraviroc, NRTI: Inibitori nucleosidi(t)idici della trascrittasi inversa, NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, IP: Inibitori della proteasi, "r": con booster di ritonavir, COBI: cobicistat impiegato come booster. TDF/FTC/EVG/COBI e DTG non sono ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/ in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA.

SEZIONE 1

Adulti e Adolescenti

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

L'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è un momento cruciale nella gestione dell'infezione da HIV, il cui successo (ossia la decisione terapeutica e l'aderenza al percorso di trattamento) richiede *accettazione, comprensione e condivisione* da parte del paziente.

Il luogo metaforico d'elezione in cui tutto ciò accade è la *relazione medico-paziente*, la quale, al fine di garantire il successo dell'esordio di terapia, deve essere caratterizzata da:

- ✓ Un rapporto di reciproca fiducia;
- ✓ Una qualità della comunicazione condivisa.

A tal proposito, l'abilità nel dire, ma soprattutto la capacità di ascoltare e di capire [1] trasformano il "semplice" colloquio medico-paziente in un'efficace momento di interiorizzazione dell'informazione da parte del paziente stesso. E' dunque fondamentale, a monte, valutare da parte del clinico il livello di ricettività del singolo individuo, che dipende da variabili di tipo sociale, cognitivo ed emotivo e che è capace di condizionare la comprensione o la distorsione dei messaggi informativi a lui/lei forniti.

In merito a questioni specifiche della patologia, è importante illustrare al paziente che la cART prevede un'associazione farmacologica personalizzata sulla peculiarità del singolo individuo e che questa, durante il percorso terapeutico di breve e lungo termine, è modificabile in base alle necessità cliniche e/o alle nuove acquisizioni del sapere scientifico, purtuttavia rimanendo sempre in un ambito di ragionata sicurezza per il paziente stesso. In conseguenza, l'eventualità di *cambiare terapia* deve essere percepita come un potenziale vantaggio per il paziente stesso, come una ricerca della terapia per lui/lei più adatta in quel momento del suo percorso individuale e non come un elemento negativo.

Pare dunque opportuno, a seguire, tentare di codificare alcuni percorsi per la valutazione e la preparazione del paziente a iniziare il percorso terapeutico.

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

AZIONI	PERCORSI	OBIETTIVI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare la percezione e la disponibilità del paziente relativa al bisogno personale di assumere la terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Chiarire che l'evoluzione della malattia non è necessariamente correlata con la presenza di disturbi clinicamente evidenti; • Informare del potenziale ruolo della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione secondaria dell'infezione. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo il colloquio iniziale, la proposta di iniziare la terapia deve essere condivisa con il paziente cui spetta la decisione finale al riguardo; • Qualora il paziente si dimostrasse non pronto a iniziare la terapia, è consigliabile tranquillizzarlo e rivalutare la proposta in una visita successiva. 	[AIII]	[1-8; 10-15]
Accrescere la conoscenza del paziente relativa al percorso diagnostico	<ul style="list-style-type: none"> • Esplicitare i criteri che suggeriscono o impongono l'inizio della terapia antiretrovirale; • Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la valutazione clinica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio periodico di T CD4+ e HIV-RNA e diagnostica aggiuntiva di follow-up. 	[AIII]	[1-8; 10-15]
Accrescere la conoscenza del paziente relativa al percorso terapeutico	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenziare i benefici derivanti dalla cART e il razionale delle terapie di combinazione; • Esplicitare i limiti e i potenziali effetti avversi della cART; • Spiegare significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti. 	<ul style="list-style-type: none"> • Accettazione dei vantaggi e dei limiti della terapia; • Condivisione con il medico della scelta terapeutica; • Miglioramento dell'alleanza medico-paziente per garantire un ottimale livello di aderenza. 	[AIII]	[1-8; 10-15]

<p>Ascoltare e contenere le preoccupazioni del paziente relative ai potenziali eventi avversi della cART e alle possibili conseguenze negative sociali della terapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ribadire i vantaggi della cura e la necessità di un'aderenza ottimale, indicando con semplicità e chiarezza il tipo e il numero di compresse da assumere, gli orari e le possibili interferenze con i principali eventi della vita quotidiana; • Esplicitare che vi sono altre opzioni di terapia, nel caso il primo regime risultasse mal tollerato o poco efficace; • Ricordare la possibilità di utilizzare nuovi farmaci efficaci anche in caso di emergenza di virus resistenti. 	<ul style="list-style-type: none"> • Assicurare la disponibilità del curante, del centro clinico e delle associazioni nel garantire supporto assistenziale, psicologico e sociale anche in caso di difficoltà impreviste, fornendo le indicazioni del caso; • Considerare sempre la necessità di un supporto psicologico e/o sociale; • Nel caso di pazienti stranieri, valutare l'utilità e proporre la presenza di un mediatore culturale al fine di risolvere sia problemi linguistici, sia il superamento delle barriere culturali che possono compromettere l'aderenza e la necessaria continuità di accesso alla struttura sanitaria. 	<p>[AIII]</p>	<p>[3; 8-10]</p>
---	---	--	---------------	------------------

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

Diagnosi di infezione cronica da HIV-1

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *western-* o *immuno-blotting* (test di conferma), secondo le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011). Come test di screening vengono raccomandati gli *immuno-assay* di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla possibile perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di acidi nucleici, o, meno frequentemente, di antigeni virali (p24), viene utilizzata per la conferma di diagnosi. *I test di conferma permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2 (vedi sezione dedicata all'infezione da HIV-2).*

Viremia

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia) [1-3]. L'ottenimento di viremia non rilevabile rappresenta l'obiettivo della cART. Per la definizione dei criteri di non rilevabilità nella pratica clinica, si veda la Tabella 1.

Per quanto sia disponibile uno standard internazionale per la misura della viremia di HIV-1 in unità internazionali, la misura della viremia viene ancora largamente espressa in copie/mL. Sono disponibili almeno 4 metodi commerciali per la determinazione della viremia di HIV-1 (Tabella 2) che impiegano amplificazione in *Real-Time* con sensibilità analitiche di 20-40 copie/mL [4-10]. Tali sistemi hanno una affidabilità maggiore dei sistemi precedenti (limite di sensibilità intorno alle 50 copie/mL). *Quindi, le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi quelle di scelta per la rilevazione e la misura della viremia [A].*

Le metodiche basate su amplificazione in *Real-Time* non risultano al momento differenti in termini di sensibilità e riproducibilità, pertanto non vi sono preferenze tra di esse, ferma restando la raccomandazione di utilizzare la medesima metodica per il monitoraggio delle viremie di ciascun singolo paziente.

Al momento non vi sono evidenze che indichino differenze, tra le diverse metodiche, in termini di capacità di misurazione della viremia sostenuta da ceppi appartenenti a diversi sottotipi. Tuttavia l'aumento marcato di infezioni sostenute da ceppi non-B in Italia richiede ulteriori approfondimenti per confermare la riproducibilità dei vari metodi per i sottotipi non-B. Similmente, non vi sono evidenze che indichino differenze nelle diverse metodiche riguardo la riproducibilità dei dati ai livelli vicino al limite inferiore di sensibilità. Anche tale aspetto, tuttavia, richiede ulteriori approfondimenti, data l'importanza del controllo massimale e continuativo della viremia.

Infine, la valutazione quantitativa della viremia residua (al di sotto delle 50 copie/mL, fino ad 1 copia/mL) è oggi disponibile con metodiche *home made*, non sufficientemente standardizzate. Per tale ragione, pur in presenza di dati che suggeriscono un potenziale rilievo clinico della entità della viremia residua [11-17], tale parametro è ancora oggetto di studio.

Tabella 1 - Definizioni virologiche.

DEFINIZIONE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Soppressione virologica: indica il raggiungimento della viremia a valori "non misurabili". Nonostante la disponibilità di metodiche in grado di quantificare la viremia al di sotto delle 50 copie, lo standard clinico di riferimento di soppressione virologica (in termini di "valori non misurabili", o altrimenti detto di "viremia non rilevabile") è tuttora < 50 copie/ml.	[18-20]
Fallimento virologico: indica il mancato raggiungimento entro 24 settimane o la perdita della soppressione virologica dopo l'inizio di una cART (2 valori consecutivi di viremia > 50 copie/mL) [si veda la nota]. I fallimenti virologici possono essere di tre tipi: <ul style="list-style-type: none">• Soppressione virologica incompleta: Fallimento virologico caratterizzato da due valori consecutivi > 50 copie/mL dopo 24 settimane di cART senza raggiungimento di soppressione virologica [si veda la nota].• Rialzo viremico: Fallimento virologico caratterizzato da un primo valore di viremia > 50 copie/mL, confermato da un secondo dato consecutivo di viremia > 50 copie/mL, dopo il raggiungimento della soppressione virologica.• Viremia bassa persistente: Fallimento virologico con valori ripetuti di viremia > 50 copie/mL, ma persistentemente al di sotto delle 200 copie/mL.	
Blip virale: un valore di viremia > 50 copie/mL dopo la soppressione virologica, seguito però da un nuovo valore di viremia non rilevabile. Esso di per sé non rappresenta un fallimento virologico.	

Nota: La viremia pre-terapia ha un ruolo importante nel raggiungimento della soppressione virologica. In presenza di valori di viremie pre-terapia particolarmente elevati, il raggiungimento della soppressione virologica può richiedere un tempo più lungo (a volte superiore alle 24 settimane attese), e/o è meno frequente. Pertanto la frequenza della misurazione della viremia all'inizio del percorso terapeutico rappresenta un elemento fondamentale in una corretta pianificazione terapeutica (si veda Tabella 3).

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Utilizzo di sistemi basati su amplificazione in <i>Real-Time</i> .	[AI]	[4-10]
Considerata la variabilità tra le diverse metodiche (inter-metodo) e fra determinazioni effettuate con una stessa metodica (intra-metodo), differenze di valori di viremia fino a 0,5 Log ₁₀ non sono considerate significative. Il monitoraggio di ogni paziente andrebbe eseguito sempre con la stessa metodica.	[AII]	
E' opportuno confermare la viremia basale (cioè prima dell'inizio della cART) con 2 determinazioni consecutive, distanziate da non più di 3 mesi.	[AII]	

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

PAZIENTE	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Tutti i pazienti dal momento in cui entrano in cura.	La viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica; pertanto, essa va misurata ad intervalli regolari, soprattutto nei pazienti che iniziano una cART.	[AI]	[1-3, 19-20]
Naïve alla cART.	La viremia andrebbe determinata con regolarità ogni 3/4 mesi fino al momento dell'eventuale inizio della terapia.	[AII]	
All'inizio del percorso terapeutico o di un cambio terapeutico per fallimento virologico.	La viremia andrebbe misurata immediatamente prima e non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia, per verificare l'efficacia iniziale del trattamento.	[AII]	
	Ripetere la determinazione della viremia ogni 4-8 settimane dall'inizio della terapia, fino al raggiungimento di viremia non rilevabile (< 50 copie/mL).	[BII]	
In regime terapeutico con soppressione virologica stabile.	Determinare la viremia ogni 3/4 mesi.	[AII]	
	Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è sicuramente aderente, ed è in buono stato clinico e immunologico, è possibile, in casi particolari e a giudizio del medico curante, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi.	[BIII]	
In cambio di terapia per semplificazione o tossicità.	La viremia andrebbe misurata al momento del cambio della terapia, quindi entro 2-4 settimane dal cambio, e poi a distanza regolare di 3-4 mesi fino ad un anno dal cambio, al fine di confermare l'efficacia del nuovo regime.	[BIII]	
In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della cART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione.	Un attento monitoraggio della viremia (anche molto ravvicinato nel tempo) andrebbe effettuato al fine di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa, oppure da un blip. In tali circostanze, la definizione di fallimento virologico andrà commisurata anche alla viremia basale.	[BII]	

Test di resistenza

Il test di resistenza rappresenta uno strumento diagnostico irrinunciabile per un corretto approccio terapeutico finalizzato al mantenimento prolungato della soppressione virologica e dell'omeostasi immunitaria e clinica.

Sono disponibili test di resistenza sia genotipici che fenotipici. I test standard forniscono informazioni sulla resistenza agli inibitori della proteasi (PR) e a quelli della trascrittasi inversa (RT, di analoghi nucleosidici e non-nucleosidici). Sono disponibili anche test per la valutazione della resistenza agli inibitori dell'integrasi (INI) e agli inibitori della fusione (IF), nonché test per la determinazione del tropismo co-recettoriale di HIV-1.

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

TIPO DI TEST	IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Test genotipico^A	Sempre.	[AIII]	Il test genotipico è preferito a quello fenotipico per il suo minor costo, maggior rapidità di risultato, e maggiore sensibilità nell'individuare le quasiespecie composte da virus resistenti e sensibili, e quindi correlare la resistenza attualmente presente con la storia terapeutica.	[22-25]
Test fenotipico	Da valutare in aggiunta al test genotipico per i pazienti con quadri di resistenza complessi.	[BIII]		

Test genotipico ultrasensibile^{AA}	L'impiego di test di resistenza ultrasensibili è attualmente limitato dalla complessità tecnica e dalla mancanza di standardizzazione e/o validazione.	[CIII]	Tramite il test genotipico ultrasensibile è stato possibile valutare l'impatto di specie minoritarie (presenti con prevalenza <15-20%) resistenti sulla risposta virologica a diversi regimi antiretrovirali, soprattutto quelli includenti analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).	[26]
^A Tramite sequenziamento Sanger. ^{AA} Tramite sequenziamento di ultima generazione (NGS, <i>next generation sequencing</i>).				

Nonostante la variabilità genetica tra i diversi sottotipi di HIV-1 (fino al 12% della sequenza nucleotidica), ad oggi non ci sono dati clinici che suggeriscano una particolare cautela diagnostica e terapeutica nei confronti di ceppi diversi dal sottotipo B [21]. Le tabelle successive si riferiscono prevalentemente ai test genotipici di resistenza.

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione di ciascun test di farmaco-resistenza alla luce dei test precedenti, data la possibilità che alcune mutazioni siano non più rilevabili dal plasma, ma permangano archiviate nelle sequenze provirali dei reservoir cellulari (si veda la nota).	[AII]	[23,27-29]
I risultati dei test di resistenza dovrebbero essere interpretati tramite algoritmi gestionali con il supporto di esperti che possano avvalersi anche di dati immuno-virologici e terapeutici e di parametri aggiuntivi (es. aderenza).	[AI]	
Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in situazioni in cui la determinazione su RNA plasmatico non fornisca risultati dirimenti.	[CIII]	[30]
L'uso e l'interpretazione dei test di resistenza per i sottotipi non-B di HIV-1 non si discostano (attualmente) da quelli in uso corrente per i sottotipi B.	[BI]	[21]
Nota: I riscontri di precedenti fallimenti virologici o di mutazioni di resistenza emerse in precedenti test rappresentano indicazioni utili, consentendo di evitare l'impiego di farmaci potenzialmente inefficaci, anche in caso di mancato rilievo di resistenze nell'ultimo test, per ragioni connesse con la sensibilità della metodica.		

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
In tutti i pazienti naïve che iniziano una cART.	[AI]	Negli ultimi anni, la prevalenza di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (inibitori della PR e inibitori della RT) in pazienti naïve alla cART si attesta intorno al 6-8%; essa è maggiore nei pazienti infettati con virus di sottotipo B rispetto a quelli infettati con ceppi non-B.	[19,20,29,31-33]
Su un campione il più vicino possibile alla diagnosi di infezione, sia in pazienti con infezione acuta, sia in pazienti con infezione cronica.	[AII]	L'effettuazione del test in prossimità della diagnosi permette di apprezzare in tempo reale il trend di trasmissione delle mutazioni di resistenza.	
Sarebbe utile ripetere il test in pazienti naïve anche al momento dell'inizio della terapia cART.	[BIII]	Il test in pazienti naïve al momento dell'inizio della terapia può dare indicazioni riguardo l'evoluitività del virus e la cinetica di scomparsa delle mutazioni (in soggetti con resistenza trasmessa). In pazienti in cui si riconosca una perpetuazione di comportamenti a rischio è da considerare un possibile rischio di superinfezione con ceppi di HIV farmaco-resistenti.	

Tabella 7 - Impiego del test di resistenza in PR e TR nella gestione del paziente in fallimento virologico (due determinazioni consecutive della viremia con valori > 50 copie/mL).

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Per pazienti in fallimento con viremia > 200 copie/mL al fine di impostare al meglio la cART successiva.	[AI]	E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia fallita è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi.	[19,29]
Per pazienti in fallimento con viremia 50-200 copie/mL il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della cART successiva.	[AII]	In pazienti che falliscono una cART con viremia 50-200 copie/mL il test fornisce risultati affidabili e riproducibili, informativi della resistenza emergente a bassi livelli di viremia e predittivi di ulteriore rialzo della viremia. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è già circa del 70% con viremia intorno alle 50-200 copie/mL, mentre è > 90% con viremie 500-1000 copie/mL.	[19,34-36]

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Generalmente entro le 4 settimane dalla IT.	[BIII]	Una sospensione della cART porta ad una reversione, parziale o totale, delle mutazioni sviluppatesi durante il fallimento, precedentemente apprezzabili nell'RNA virale plasmatico. Pertanto, l'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla IT può portare a falsi negativi.	[19]

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Prima dell'inizio della terapia.	[AIII]	Il test di resistenza nelle donne in gravidanza è utile per la selezione della migliore cART, il cui obiettivo è quello di raggiungere la massima soppressione virale e di prevenire la trasmissione perinatale di HIV. Tale prevenzione è di grande importanza dato il rischio di possibile trasmissione al nascituro di mutazioni di resistenza eventualmente presenti nella madre.	[19]
In caso di livelli di viremia > 50 copie/mL sotto trattamento.	[A]		

Tabella 10 – Impiego del test di resistenza nell'integrasi nella gestione del paziente con HIV.

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Nei pazienti naïve agli INI che iniziano tali farmaci in primo regime o in regimi successivi al primo.	[BII]	L'impiego di tale test nei pazienti naïve agli INI permette di monitorare correttamente l'evoluzione virale in corso di trattamento.	[19]
Indipendentemente dall'inizio o meno di INI, al fine di valutare un'eventuale resistenza trasmessa agli INI.	[CIII]	Il riscontro di primi casi di pazienti naïve alla cART con mutazioni correlate agli INI lascia ipotizzare un inizio di trasmissione di virus resistenti anche per questa classe di inibitori.	[37,38]
Al momento del fallimento di regimi contenenti INI, per valutare se includere altri INI nei regimi successivi.	[AII]	Tra i vari INI esistono diversi gradi di resistenza crociata; l'identificazione delle mutazioni presenti al fallimento consente una migliore selezione di INI nei regimi successivi.	[40,41]

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

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

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RAZIONALE/NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5.	[A]	La popolazione virale con tropismo per il co-recettore CCR5 (tropismo R5) è suscettibile agli antagonisti del co-recettore CCR5. Sebbene tale classe di antiretrovirali sembra essere potenzialmente attiva anche in virus <i>dual/mixed</i> , i dati necessitano di ulteriore conferma.	[42-48]
Per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5.	[A]		
Per la valutazione del tropismo è suggerito il test genotipico.	[AII]	La semplicità di esecuzione, i costi contenuti, e l'attendibilità del test genotipico fanno propendere per tale test rispetto a quello fenotipico. Tuttavia, una scelta terapeutica che si avvalga del solo test genotipico è possibile solamente se operata dal clinico con l'ausilio di una <i>Expert Opinion</i> virologica molto qualificata per l'esecuzione e l'interpretazione del test.	[49-56]
In pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie/mL) o al di sotto del livello di sensibilità dei test utilizzati nei vari laboratori, il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale.	[BII]	Recenti studi hanno dimostrato che il test genotipico del tropismo virale sul DNA provirale trova un'applicazione potenziale nella determinazione della possibilità di introduzione di inibitori del CCR5 in soggetti con viremia controllata.	[57-58]
Il test per il tropismo può essere utile anche ai fini della valutazione della potenziale evolutività dell'infezione e della progressione di malattia.	[CIII]	Esistono evidenze riguardo una progressione di malattia più rapida in soggetti portatori di un virus a tropismo X4.	[59-60]

Determinazione quantitativa dell'HIV-DNA virale

I sistemi di misura di HIV-DNA virale, disponibili come metodiche di *Real-Time PCR*, sono effettuati secondo protocolli pubblicati, nell'ambito di laboratori di ricerca [61,62], ma non sono attualmente disponibili in formulazioni commerciali approvate da Autorità Regolatorie.

Sono disponibili numerosi studi sul carico del HIV-DNA virale nelle cellule mononucleate del sangue periferico. Recenti studi hanno evidenziato una correlazione tra la quantità di HIV-DNA provirale e la viremia residua in pazienti trattati con cART e in successo terapeutico [63]. I livelli al baseline di HIV-DNA sono anche associati al raggiungimento di livelli non rilevabili sia di HIV-RNA (viremia plasmatica) che di HIV-DNA in pazienti naïve che iniziavano un cART [64]. Infine, esiste una correlazione livelli di HIV-DNA e rischio di fallimento virologico in pazienti che hanno semplificato la terapia [65]. Mancano consistenti dati da studi longitudinali che permettano di considerare l'HIV-DNA un marcatore surrogato nella pratica clinica.

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il test per l'HIV-DNA provirale dovrebbe essere effettuato in laboratori specializzati.	[BII]	[14, 61-68]
L'uso di tale marcatore può essere preso in considerazione in situazioni terapeutiche particolari (monitoraggio dell'efficacia del trattamento, valutazione del paziente candidato alla semplificazioni della terapia, ecc.).	[CIII]	

Diagnostica virologica di HIV-2

Negli ultimi anni sono stati osservati in Italia casi di infezione da HIV-2 (originariamente endemico in Africa occidentale), anche in soggetti non provenienti dall'area geografica di endemia [69,70]. Una maggiore sorveglianza e una migliore diagnosi di HIV-2 si rendono dunque necessari. I test di screening disponibili generalmente non distinguono fra HIV-1 e -2; l'infezione da HIV-2 viene suggerita da un quadro indeterminato per HIV-1 al test di conferma. Il test di conferma specifico per HIV-2 (*western- o immuno-blot*) è dirimente per la definizione di infezione da HIV-2. Sono disponibili alcuni test di conferma combinati per HIV-1 e -2, le cui performance sono, tuttavia, ancora subottimali. Sono invece disponibili commercialmente alcuni test di HIV-2 RNA; in mancanza di uno standard internazionale non è possibile paragonarne le performance e determinare l'accuratezza, tuttavia essi possono essere utili per il monitoraggio della terapia anti-HIV-2. Mancano test standardizzati per la resistenza (sia genotipica che fenotipica) e per la determinazione dell'utilizzo corecettoriale (tropismo) di HIV-2. I test *home made* disponibili, anche se non validati, rappresentano un valido ausilio diagnostico se eseguiti in laboratori specializzati.

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

IMPIEGO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il test per l'HIV-2 RNA è utile per il monitoraggio dell'infezione da HIV-2 e per la valutazione dell'efficacia terapeutica (si veda nota).	[BII]	[69-73]
I campioni biologici di pazienti con HIV-2 è utile che afferiscano ad alcuni centri di riferimento, dotati delle necessarie competenze per eseguire test non validati.	[BII]	
NOTA: La scarsa sensibilità e la limitata standardizzazione dei metodi disponibili indicano la necessità di integrare i dati virologici con quelli immunologici e clinici, nella valutazione dell'efficacia della terapia.		

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

A tutt'oggi l'unico marcatore di diagnostica immunologica validato all'interno di studi controllati randomizzati è rappresentato dall'immunofenotipo T CD4+. A fronte di numerosi studi non randomizzati o di coorte che hanno indagato il possibile ruolo aggiuntivo di marcatori di immunoattivazione ed infiammazione sistemica, nessun marcatore è stato attualmente validato e dunque non è utilizzabile nella gestione clinica del paziente con HIV.

Immunofenotipo T CD4+

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

In soggetti non trattati con terapia antiretrovirale, i T CD4+ si riducono approssimativamente del 4%/anno. In risposta alla terapia, l'incremento è variabile tra le 50-100 cellule/ μ L/anno in quei pazienti con sostenuta risposta virologica. In una quota considerevole di soggetti (25% ca.), questo incremento può non essere osservato del tutto o può essere di entità inferiore o fluttuante. Il recupero della conta T CD4+ si è dimostrato fortemente associato al nadir dei T CD4+; non sembra esserci differenza nell'entità del recupero dei T CD4+ in risposta a diversi regimi terapeutici.

Sono state riportate infezioni opportunistiche occorse a valori di T CD4+ più elevati dei livelli usualmente associati a rischio clinico, spesso in presenza di valori percentuali dei T CD4+ ridotte. Inoltre, la progressione clinica dell'infezione da HIV è stata associata a basse conte percentuali dei T 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 T CD4+, senza però che sia modificata la percentuale, che può quindi rappresentare un parametro di ausilio nella valutazione dell'effettivo stato immunologico del paziente.

Anche per queste ragioni, attualmente si ritiene che la conta percentuale dei T CD4+ debba essere valutata congiuntamente alla conta assoluta dei T CD4+ [AII] come marcatore di funzione del sistema immune (indicativamente, una percentuale di T CD4+ inferiore al 14% è associata ad un incremento del rischio di infezioni opportunistiche come una conta inferiore a 200 T CD4+ cellule/ μ L) [1,2].

Tabella 1 – Immunofenotipo T- CD4+ in corso di infezione da HIV-1 ed HIV-2: significato clinico, raccomandazione e riferimenti bibliografici.

MARCATORE	FREQUENZA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Conta T CD4+	<ul style="list-style-type: none">▪ Inizio/modificazione terapia: almeno 2 determinazioni consecutive;▪ In corso di terapia, buon recupero immunologico: ogni 3-4 mesi;▪ In corso di terapia, scarso recupero immunologico (<50-150 cellule/anno): ogni 2-3 mesi;▪ In corso terapia, T CD4+ > 500 cellule/ml, HIV-RNA stabilmente soppresso: ogni 4-6 mesi;▪ Interruzione terapia: ogni 1-2 mesi	[AII] [AII] [BI] [CII] [AII]	[1,2]
Percentuale T CD4+	Come conta CD4+	[AII]	[3]

Marcatori immunofenotipici e solubili aggiuntivi

Da alcuni anni il dibattito scientifico si interroga sulla possibilità di utilizzare marcatori immunologici aggiuntivi che possano affiancare la quantificazione delle cellule T CD4+. In considerazione del ruolo patogenetico dell'iperattivazione immune nella storia naturale dell'infezione da HIV-1, l'attenzione è volta all'identificazione di marcatori di immunoattivazione che possano meglio rappresentare il danno immunologico e gli effetti della terapia sul recupero immunologico (ed eventualmente spiegare ed approfondire il fenomeno della mancata ricostituzione immunologica nei pazienti cosiddetti *immunological non responders*).

Va tuttavia sottolineato che, sebbene alcuni marcatori si siano dimostrati efficaci nella caratterizzazione di aspetti patogenetici dell'infezione da HIV, al momento un loro utilizzo clinico non è supportato da risultati che possano in qualche modo influenzare eventuali scelte o strategie terapeutiche (Tabella 2).

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

MARCATORE IMMUNOLOGICO	OUTCOME CLINICO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Attivazione T-linfocitaria (CD4/CD45/CD8/CD38; CD8/CD38; CD8/CD38/HLA-DR) HIV-2: CD4/HLA-DR	Recupero CD4+, morte	[CII]	[4,5, 26-28]
Neopterina, b2-microglobulina, PCR, IL-6, amiloide A e amiloide P, IgA, IL-10, sIL-2r, MCP-1, M-CSF, MMP-1, selectina-E, sICAM-1, TNF-a, TNF-b, TNF-R75	Mortalità per ogni causa	[CII]	[6-13]
Neopterina, b2-microglobulina, PCR, IL-6, amiloide A e amiloide P, IgA, IL-10, sIL-2r, MCP-1, M-CSF, MMP-2, GSH, APO-1/FAS, TNF-a, TNF-b, TNF-R75, TNF-R55	AIDS	[CII]	[6,14-22]
Neopterina, PCR, IL-6, sCD27, sCD40L, TNF-RI, TNF-RII, IFN-a, sCD14, LPS	AIDS o morte	[CII]	[6,12,13,23,24]
Mieloperossidasi, sCD14	Eventi cardiovascolari	[CII]	[25]

PERCHÈ E QUANDO INIZIARE

La terapia antiretrovirale (cART) nei pazienti con infezione cronica più avanzata (T CD4+ < 350 cellule/μL) è associata a un sicuro beneficio clinico documentato da studi randomizzati controllati. La raccomandazione di un inizio più precoce (cioè con T CD4+ compresi tra 350 e 500 cellule/μL) sempre nel paziente con infezione cronica non è invece ancora basata sull'evidenza di dati provenienti da studi randomizzati, poiché non sono al momento disponibili i risultati dello Studio START. Tuttavia, tale strategia appare giustificata al panel:

- ✓ Sulla base di dati provenienti da studi di coorte che dimostrano, in questo contesto e sul paziente in trattamento:
 - Un *beneficio clinico*, con una ridotta incidenza di eventi sia AIDS sia non-AIDS correlati;
 - Una *miglior prognosi*, legata alla migliore tollerabilità dei regimi oggi disponibili;
 - Una *superiore immuno-ricostituzione*, sia quantitativa sia qualitativa.
- ✓ Sulla base di dati provenienti da studi che evidenziano il ruolo della cART anche nella riduzione della trasmissibilità dell'infezione stessa e, quindi, nel contenimento dell'epidemia. In conseguenza, si riconosce che gli obiettivi della cART trascendono il solo controllo clinico e immuno-virologico dell'infezione nel singolo paziente in trattamento.

Forti di queste considerazioni, che complessivamente conducono anche al miglioramento della costo-efficacia del trattamento, si è deciso inoltre di raccomandare un inizio precoce della cART anche in pazienti con infezione acuta o recente (recente: da intendersi entro i sei mesi dal possibile episodio a rischio o sindrome retrovirale acuta), in quanto tale fase di malattia appare un'opportunità unica d'intervento nel corso della storia clinica della malattia da HIV:

- ✓ A livello individuale del paziente, per poterne modificare positivamente il corso;
- ✓ A livello di trasmissibilità dell'infezione, in quanto questa fase è legata ad una maggiore infettività dell'individuo.

Nella Tabella 1 si propone un'analisi sintetica delle attuali evidenze presenti in letteratura, quasi tutte provenienti dall'esperienza maturata nell'infezione acuta, in merito alla relazione che sussiste tra alcuni parametri e l'inizio o meno della cART.

Tabella 1 – Relazione tra la presenza (o meno) della cART e alcuni parametri.

	PRESENZA DI cART	ASSENZA DI cART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Recupero quantitativo T CD4+.	SI'	NO	[A]	[1-3]
Recupero Qualitativo T CD4+.	SI'	NO	[B]	[4,5]
Riduzione rischio patologie non-AIDS.	SI'	+/-	[C]	[1-3]
Riduzione rischio trasmissione.	SI'	NO	[AII]	[6,7]
Riduzione del <i>setpoint</i> virale alla sospensione della cART.	SI'	NO	[AIII]	[2,8]
Riduzione del <i>reservoir</i> virale.	SI'	NO	[AIII]	[9,10]
Ricostituzione GALT.	+/-	NO	[C]	[9,11]

A seguire, sono fornite le indicazioni (con forza di raccomandazione e livello di evidenza) in merito al trattamento secondo specifica condizione clinica, nel paziente sia in infezione acuta (Tabella 2) sia in infezione cronica (Tabella 3), nonché la bibliografia di riferimento.

Tabella 2 - Paziente con infezione acuta o recente.

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Paziente asintomatico con infezione acuta o recente.	Qualsiasi valore.	Sempre.	[BII]	[1-14]
Paziente sintomatico con infezione acuta o recente.	Qualsiasi valore.	Sempre.	[AII]	

Tabella 3 - Paziente con infezione cronica.

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
AIDS.	Qualsiasi valore.	Sempre.	[AI]	[1-6]
Gravidanza.	Qualsiasi valore.	Sempre.	[AI]	[7-8]
Nefropatia HIV associata (HIV AN)	Qualsiasi valore.	Sempre.	[AII]	[9-12]
Neoplasie non-AIDS.	Qualsiasi valore.	Sempre.	[AII]	
HIV-associated Neurocognitive Disorders (HAND).	Qualsiasi valore.	<ul style="list-style-type: none"> Sempre per HIV-Associated Dementia (HAD) o Mild Neurocognitive Disorder (MND); Da considerarsi per (Asymptomatic Neurocognitive Impairment) ANI. 	[AII] [BII]	[13-15]
Epatite cronica HBV che necessita del trattamento*.	Qualsiasi valore.	Sempre e con farmaci ad azione sia su HIV sia su HBV.	[AII]	[16-18]
Prevenzione della trasmissione secondaria: coppie sierodiscordanti e altri casi.	Qualsiasi valore.	Sempre in caso di solida motivazione da parte del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> Coppie sierodiscordanti: [AI]; Rapporti non protetti ripetuti; patologie acute a trasmissione sessuale [AII]. 	[19-22]
Asintomatico.	T CD4+ ≤ 350 cellule/μL.	Sempre.	[AI]	[1-6]
	T CD4+ 350-500 cellule/μL.	Sempre.	[AII]	[1,2,22-30]
	T CD4+ > 500 cellule/μL.	Sempre, in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> Decremento di T CD4+ ≥ 100 cellule/μL ogni anno; HIV-RNA > 100.000 copie/mL. Da considerarsi, in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> Età del paziente > 50 anni; Epatite cronica da HCV**; Rischio cardiovascolare elevato: diabete mellito o pregressi accidenti cardiovascolari, o rischio > 20% nei successivi 10 anni (stima tramite l'algoritmo di <i>Framingham</i>). 	[AII] [AII] [BII] [BII] [BIII]	[31,32] [33-34] [30]
* = Nei casi in cui vi sia indicazione di trattamento con analoghi nucleosidi(t)idici. ** = In caso di mancata eradicazione con terapia anti-HCV.				

Nel paziente con AIDS conclamato, diversi studi randomizzati hanno fornito indicazioni per la tempistica d'inizio della cART in presenza di specifiche infezioni opportunistiche (Tabella 4). In presenza di infezioni nelle quali vi sia un elevato rischio di sviluppare una sindrome da immunoricostruzione o IRIS - quali meningite criptococcica o infezioni da micobatteri atipici, malattia da *Cytomegalovirus* - sembra più opportuno un inizio della terapia antiretrovirale più tardivo.

Tabella 4 - Indicazioni per la tempistica di inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con AIDS o con neoplasie non-AIDS definiti (il trattamento è sempre fortemente raccomandato [AI]).

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Encefalopatia da HIV; Wasting sindrome; Enteriti da <i>Cryptosporidium</i> o <i>Microsporidia</i>	Immediato.	[AII]	[1-3]
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Entro le prime 2 settimane dalla diagnosi.	[AI]	[4]
Tubercolosi attiva	<ul style="list-style-type: none"> Se T CD4+ < 50 cellule/μL: a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare. Se T CD4+ > 50 cellule/μL: a 4-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare. 	[AI] [AI]	[5-8]
Meningite tubercolare	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[9]
Meningite criptococcica	Al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[AI]	[10-12]
Malattia da micobatteri atipici	Opzionale, ove possibile, l'inizio entro 4 settimane dall'inizio della terapia per la micobatteriosi.	[CIII]	[13,14]
Malattia da CMV	Opzionale, ove possibile, l'inizio al termine della terapia di induzione per l'infezione opportunistica.	[CIII]	
Pazienti affetti da neoplasie	Immediato e comunque prima dell'inizio di un'eventuale chemioterapia.	[AII]	[15-19]

COME INIZIARE

Il principale obiettivo della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nel paziente naïve è quello di ridurre la morbosità e la mortalità correlata all'infezione e migliorare, in conseguenza, la qualità della vita della persona. Inoltre, la riduzione della trasmissibilità dell'infezione e quindi il contenimento dell'epidemia si configurano altresì, quali altrettanto obiettivi a pieno titolo da perseguire. La soppressione virologica plasmatica (non rilevanza di HIV-RNA) entro 3-6 mesi dall'inizio del trattamento ne consente il raggiungimento, al contempo recuperando e preservando la risposta immunologica del paziente, riducendone i livelli di infiammazione cronica e le complicanze ad essa associate.

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

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

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

TIPOLOGIA	FATTORI
Correlati a farmaci e combinazioni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacia virologica. ▪ Efficacia immunologica. ▪ Compattezza/convenienza. ▪ Tossicità e tollerabilità. ▪ Potenziali interazioni tra farmaci. ▪ Barriera genetica. ▪ Esteso impiego clinico.
Clinici/diagnostici (si vedano le parti relative in LG)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Condizione clinica AIDS definente e/o altre condizioni (si veda parte: "Perché e Quando Iniziare"). ▪ Valore della carica virale plasmatica. ▪ Eventuale presenza di resistenza virale trasmessa. ▪ Caratteristiche genetiche del paziente (HLA-B*5701).
Non clinici (si vedano le parti relative in LG)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione della preparazione del paziente all'inizio del trattamento (si veda parte relativa in LG). ▪ Particolari contesti di popolazione. ▪ Particolari contesti di condizione.

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

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

Infine, in accordo con l'indicazione al trattamento dell'*infezione acuta o recente* (recente: da intendersi entro i sei mesi dal possibile episodio a rischio o sindrome retrovirale acuta - vedi parte delle Linee Guida "Perché e Quando iniziare"), si evidenzia che esso deve prevedere l'utilizzo di un regime a scelta tra quelli raccomandati in soggetti con alta viremia (HIV-RNA > 100.000 copie/mL) [AII]. Sebbene non vi siano evidenze sperimentali al riguardo, si ritiene ragionevole l'aggiunta, per un periodo iniziale e transitorio, di un quarto farmaco da scegliere tra quelli dotati di maggiore rapidità d'azione virologica [CIII].

Classificazione dei regimi nella cART iniziale e evidenze a supporto

Regimi raccomandati (Tabella 2a), distinti in *preferiti* e *alternativi* secondo le seguenti definizioni:

- *Regimi preferiti* [A] - Nell'insieme soddisfano tutti i seguenti criteri:

- Che abbiano convincenti prove di efficacia attraverso studi clinici randomizzati controllati, adeguati per qualità, numerosità, caratteristiche del gruppo di controllo;

- Che abbiano un favorevole profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza;
- Il cui impiego clinico sia considerato sufficientemente consolidato in base al numero e alla durata degli studi clinici, o ai dati da studi osservazionali, o alla pratica clinica successiva alla registrazione.

- *Regimi alternativi* [B] - Soddisfano i criteri dei *preferiti* solo in parte:

- Perché difettano nella qualità e quantità dell'evidenza di efficacia e/o nelle caratteristiche di accettabilità, tollerabilità, sicurezza;
- Perché, al momento della stesura di questo documento, sono supportati da dati clinici ancora limitati e da una ridotta esperienza di utilizzo.

Si evidenzia che un regime *alternativo* può considerarsi *preferito* in specifici pazienti e in particolari condizioni (Tabella 3). Al riguardo, si vedano anche le parti specifiche delle Linee Guida.

Regimi opzionali (Tabella 2b) [C] - In questo caso:

- O le evidenze di efficacia non sono totalmente convincenti o sono ancora insufficienti;
- Oppure presentano caratteristiche non sufficientemente favorevoli nel profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza.

Sono da considerarsi solo nel caso in cui i *regimi raccomandati* (*preferiti* o *alternativi*) non siano utilizzabili per qualunque causa (tossicità, intolleranza, resistenza).

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

Backbone nucleos(t)idico (NRTI) – TDF/FTC e ABC/3TC sono i due backbone co-formulati a somministrazione una volta al dì (QD) considerati oggi lo *standard of care* degli NRTI. Gli studi di confronto tra le due combinazioni, in assenza dell'allele HLA-B*5701, consentono di sostenere che, al di sotto delle 100.000 cp/mL di carica virale al basale essi siano entrambi proponibili come componenti di regimi raccomandati. Al di sopra delle 100.000 cp/mL, ABC/3TC, se combinato con ATV/r e EFV ha mostrato una risposta virologica inferiore rispetto a TDF/FTC. Per contro, in questo contesto ha recentemente mostrato un'ottima potenza virologica in associazione a inibitori dell'integrasi (DTG e RAL) e a DRV+r.

Il profilo di tollerabilità per entrambi i backbone è giudicato complessivamente favorevole, con le diversità di profilo e le criticità segnalate nella parte dedicata delle Linee Guida.

Terzo farmaco – EFV, ATV+r, DRV+r, RAL, EVG/COBI, DTG sono i terzi farmaci che, quando associati al backbone TDF/FTC sia al di sopra sia al di sotto delle 100.000 cp/mL al basale, compongono regimi pienamente soddisfacenti. In questo contesto, lo è anche ABC/3TC in combinazione a DTG, mentre in combinazione a DRV+r o RAL si è pur dimostrato efficace e potente, ma in studi clinici controllati non disegnati primariamente per valutarne gli esiti.

Per contro, al di sotto delle 100.000 cp/mL, anche il backbone ABC/3TC associato a EFV o ATV+r consente di formare regimi soddisfacenti. In questo contesto è inoltre anche indicato utilizzare RPV, appartenente alla classe degli NNRTI in associazione a TDF/FTC.

Al di sopra e al di sotto delle 100.000 cp/mL, i regimi basati su NVP e LPV/r presentano qualche criticità. In particolare, NVP in associazione a TDF/FTC, pur avendo una dimostrazione di non-inferiorità rispetto ad ATV+r (combinato con TDF/FTC), difetta nel raggiungimento del criterio di non-inferiorità rispetto ad EFV; LPV/r, in associazione con TDF/FTC, ha una dimostrazione di non-inferiorità rispetto ad ATV+r (combinato a TDF/FTC), ma è risultato inferiore rispetto a EFV (con altri backbone nucleosidici), e presenta un complessivo profilo di tollerabilità/tossicità più sfavorevole.

Infine, i regimi comprendenti NVP o RPV in associazione con ABC/3TC, a causa della presenza di dati molto limitati e l'assenza di studi specifici, presentano ancor più criticità, così come i regimi NRTI-sparing per la presenza di dati ancora limitati. Si è inoltre deciso di non contemplare tra i regimi d'esordio possibili EFV o ATV/r, in associazione con ABC/3TC in soggetti con viremia plasmatica ≥ 100.000 copie/mL, per il maggior rischio di fallimento virologico.

Le Tabelle 2a e 2b, di seguito riportate, che contengono anche i riferimenti bibliografici degli studi, forniscono il quadro sintetico di quanto esposto. Nella Tabella 3 sono invece riportate le preferenze per il backbone nucleos(t)idico e per le tre classi principali del terzo farmaco, in alcune condizioni particolari.

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

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Preferiti	TDF/FTC+EFV	[A]	[1-9]
	ABC/3TC+EFV (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]	[4-6,10]
	TDF/FTC/RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]	[11-13]
	TDF/FTC+ATV+r	[A]	[6,14-18]
	ABC/3TC+ATV+r (se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[A]	[4,5]
	TDF/FTC+DRV+r	[A]	[19-22]
	ABC/3TC+DRV+r	[A]	[23,24]
	TDF/FTC+RAL	[A]	[25-28]
	ABC/3TC+RAL	[A]	[29-31]
	TDF/FTC/EVG/COBI	[A]	[32-34]
	TDF/FTC+DTG	[A]	[23,29,30]
	ABC/3TC+DTG	[A]	[23,29,30,35]
Alternativi	TDF/FTC+LPV/r	[B]	[7,36]
	ABC/3TC+LPV/r	[B]	[17-22,37-40]
	TDF/FTC+NVP	[B]	[9,14-16]

- In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- EVG/COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale.
- NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al di).
- TDF/FTC/EVG/COBI e DTG non sono ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA.
- "r" = co-formulato; "+" = non co-formulato; "r" = RTV come booster.

Tabella 2b - Regimi opzionali per l'inizio della cART.

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Opzionali	TDF+3TC+EFV	[C]	[41,42]
	ABC/3TC+NVP	[CIII]	[9]
	ABC/3TC+RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 cp/mL)	[C]	[12,13]
	LPV/r + RAL	[C]	[43,44]
	DRV+r + RAL	[CIII]	[45]
	LPV/r + MVC	[CIII]	[46]
	LPV/r + 3TC	[C]	[47]

- In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μL e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μL. Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al di).
- MVC da utilizzare solo nei pazienti con fenotipo virale R5; in combinazione con LPV/r alla dose di 150 mg QD. Non registrato in EU per il trattamento in terapia d'esordio, né in posologia QD. Regimi comprendenti MVC da utilizzare con cautela nel paziente naïve per possibile insufficiente potenza antivirale.
- Cautela per i regimi NRTI-sparing in presenza di una farmacoresistenza trasmessa a IP.
- "r" = co-formulato; "+" = non co-formulato; "r" = RTV come booster.

Tabella 3 – Preferenze dei farmaci nei regimi raccomandati (preferiti e alternativi), all'interno delle classi principali (NRTI, NNRTI, IP/r, INI) e in rapporto a specifiche condizioni.

CONDIZIONI	NRTI backbone		NNRTI		IP/r		INI	
	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta	1° scelta	2° scelta
Dislipidemia/ cardiovascolare	TDF/FTC	ABC/3TC	NVP RPV	EFV	ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI RAL	
Insufficienza renale	ABC/3TC	TDF/FTC	EFV NVP RPV		DRV+r	ATV+r LPV/r	DTG RAL	
Problematiche gastrointestinali	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP RPV		ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI RAL	

Uso contraccettivi orali	ABC/3TC TDF/FTC		RPV	EFV NVP	ATV/r	DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Uso concomitante PPI (Inibitori di Pompa Protonica)	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP		DRV+r LPV/r	ATV+r	DTG EVG/COBI RAL	
Terapia sostitutiva con metadone	ABC/3TC TDF/FTC		RPV	EFV NVP	ATV+r DRV+r	LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Alto grado di interazioni farmacologiche	ABC/3TC TDF/FTC			EFV NVP RPV		ATV+r DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Necessità di miglioramento dell'aderenza/riduzione del pill burden	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP RPV		ATV+r; DRV+r	LPV/r	DTG EVG/COBI	RAL
Co-trattamento con farmaci anti-HCV	TDF/FTC	ABC/3TC	RPV	EFV NVP	ATV+r	DRV+r LPV/r	DTG RAL	EVG/COBI
Co-trattamento con farmaci Tubercolari	ABC/3TC TDF/FTC		EFV NVP RPV			ATV+r DRV+r LPV/r	RAL	DTG EVG/COBI
Disturbi cognitivi sintomatici (MND, HAD)	ABC/3TC	TDF/FTC	NVP	EFV RPV	DRV+r LPV/r	ATV+r	DTG RAL	EVG/COBI
Disturbi psichiatrici maggiori	ABC/3TC TDF/FTC		NVP RPV	EFV	ATV+r DRV+r LPV/r		DTG EVG/COBI	RAL
Osteoporosi	ABC/3TC	TDF/FTC	EFV NVP	RPV	ATV+r DRV+r	LPV/r	RAL	DTG EVG/COBI
Gravidanza	ABC/3TC TDF/FTC		NVP	EFV RPV	ATV+r LPV/r	DRV+r	RAL	DTG EVG/COBI

- Il criterio principale della prima/seconda scelta si basa su dati da studi randomizzati o osservazioni. Per i farmaci in cui le evidenze non sono considerate sufficienti o per i quali vi siano evidenze contrarie, si è scelto di indicarli come seconda scelta.
- ATV+r rispetto a DRV+r ha dati comparabili sulla dislipidemia. ATV+r /non è associato ad un aumentato rischio di malattie cardio e cerebrovascolari, mentre per DRV+r non si dispongono di osservazioni sufficienti al riguardo.
- EVG/COBI è considerato e valutato solo nella co-formulazione comprendente TDF/FTC/EVG/COBI.
- TDF/FTC/EVG/COBI non deve essere utilizzato con e-GFR<70 ml/min/1.73m²).
- La valutazione come 2° scelta di ATV+r e LPV/r nell'insufficienza renale è riferita soprattutto ai regimi comprendenti TDF/FTC come backbone nucleos(t)idico.
- Per il grado delle interazioni farmacologiche tra i farmaci si richiama alle schede tecniche e/o alle indicazioni presenti nella relativa parte delle LG.
- La valutazione della scelta nei pazienti con co-trattamento con farmaci anti-HCV è basata sulle interazioni con DAA di prima generazione e con ribavirina.
- La valutazione della scelta nei pazienti con Tubercolosi è basata sulla compatibilità dei farmaci antiretrovirali con rifampicina o rifabutina in base al profilo di interazione.
- La co-somministrazione di ATV+r con PPI non è raccomandata; quella con RPV è controindicata.
- La co-somministrazione di ATV+r e contraccettivi orali è compatibile utilizzando dosi di etinil-estradiolo pari o superiori a 35 mcg.
- Osteoporosi definita da criterio OMS con DXA e/o anamnesi per fratture osteoporotiche da trauma minimo.
- "f" = co-formulato; "+" = non co-formulato; "r" = RTV come booster.

Regime/associazioni/farmaci non raccomandati

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

Tabella 4 – Regime/associazioni/farmaci non raccomandati in terapia d'esordio.

FARMACO/ASSOCIAZIONI	CONSIDERAZIONI
Monoterapia con qualsiasi farmaco o classe	Dati di efficacia negativi.
Regime composto unicamente da 2NRTI	Ridotta efficacia virologica.
1 NRTI + farmaco di altra classe (eccetto regime 3TC+LPV/r, [47])	Dati di efficacia insufficienti.
ZDV/3TC+ABC	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+TDF	Ridotta efficacia virologica, elevata tossicità.
ZDV/3TC+ABC+TDF	Ridotta efficacia virologica, maggiore tossicità rispetto a TDF+FTC+EFV.
Combinazione di 3 NRTI	Ridotta efficacia.
ZDV/3TC (come backbone)	Tossicità superiore all'attuale standard of care, efficacia inferiore rispetto a TDF/FTC. Può mantenere un ruolo in gravidanza ed in HAD, in mancanza di alternative.
ABC+ddl (come backbone)	Dati insufficienti, elevata tossicità in associazione con d4T, ddl maggiore tossicità mitocondriale, eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+ddl+3TC.
ABC+TDF (come backbone)	Dati insufficienti (eccesso di fallimenti virologici precoci e selezione di farmacoresistenza con ABC+TDF+3TC).
TDF+3TC+NVP	Ridotta efficacia virologica [48].
ddl+TDF (come backbone)	Ridotta efficacia virologica con NNRTI. Rapida selezione di resistenza con NNRTI. Scarsa risposta immunologica. Eccessiva tossicità.
ddl	Tossicità eccessiva.

d4T	Tossicità eccessiva.
d4T+ddl (come backbone)	Tossicità mitocondriale eccessiva. Rischio di grave tossicità mitocondriale.
ETR	Dati insufficienti.
ENF	Dati insufficienti. Somministrazione parenterale.
MVC+2NRTI	Unici dati con ZDV+3TC, inferiore a EFV, elevato numero di compresse e somministrazioni.
ATV senza booster	Dati insufficienti se non in combinazione con d4T/3TC.
DRV senza booster	Esposizione farmacologica insufficiente.
fAPV con e senza booster	Ridotta efficacia virologica, elevato numero di compresse e somministrazioni, tossicità gastrointestinale.
IND+r	Alta incidenza di nefrolitiasi, lipodistrofia.
IND senza booster	Ridotta efficacia virologica, tossicità renale, lipodistrofia.
NFV	Ridotta efficacia virologica, tossicità gastrointestinale.
SQV+r	Ridotta efficacia virologica, tossicità cardiaca, elevato numero di compresse e somministrazioni.
SQV senza booster	Ridotta efficacia virologica.
TPV+r	Eccessiva tossicità e ridotta efficacia.

OTTIMIZZAZIONE

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

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

Sono immaginabili tre principali modalità di ottimizzazione:

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

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

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

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

Riduzione del numero di farmaci antiretrovirali

Questa ipotesi, nota anche come LDR (Less Drugs Regimen), si rifà al concetto di induzione-mantenimento e ha essenzialmente lo scopo di prevenire o ridurre la tossicità specifica e complessiva della terapia in una popolazione che, a causa del progressivo invecchiamento, tende ad presentare una maggiore co-morbilità ed è spesso costretta a utilizzare più farmaci insieme agli antiretrovirali. In questa sezione sono descritte strategie di terapia anche al di fuori delle indicazioni che i singoli farmaci e/o le loro combinazioni hanno in scheda tecnica. Si è scelto di contemplarle per descrivere compiutamente lo scenario terapeutico attuale e potenziale dei soggetti con HIV in terapia antiretrovirale e con viremia non rilevabile.

Duplici terapie - Sono state studiate inizialmente per cercare di escludere dal regime gli inibitori della trascrittasi inversa (NRTI); più recentemente si è cercato di esplorare la possibilità di regimi basati su inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) e lamivudina (3TC), nell'ipotesi che quest'ultima sia sostanzialmente priva di tossicità a lungo termine.

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

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a IP/r + NNRTI (a)	Riduzione tossicità da NRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno le caratteristiche per semplificare a monoterapia.	Sviluppo di resistenze verso la nuova classe introdotta nel caso di fallimento virologico; tossicità da NNRTI.	[CI]	[1, 2]
Da 3 farmaci a IP/r + RAL (b)	Riduzione tossicità da NRTI o NNRTI.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno le caratteristiche per semplificare a monoterapia.	Sviluppo di resistenze verso la nuova classe introdotta nel caso di fallimento virologico; costi; peggioramento profilo metabolico.	[CI]	[3]
Da 3 farmaci a IP/r + NRTI (c)	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità pre-esistenti.	Efficacia virologica in soggetti che non hanno le caratteristiche per semplificare a monoterapia.	Possibile incremento tossicità da IP.	[CII]	[4]

(a) = Lo studio pilota randomizzato NEKA ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'associazione LPV/r con nevirapina (NVP) in 31 pazienti trattati in soppressione virologica stabile. L'associazione si è dimostrata efficace dopo un periodo di follow up di 48 settimane con un miglior profilo lipidico e una tendenza all'aumento del DNA mitocondriale (mtDNA). Nello studio MULTINEKA 67 pazienti venivano sottoposti allo switch terapeutico NRTI-sparing con NVP e LPV/r. Ha dimostrato un'efficacia antivirale del tutto sovrapponibile a quella della triplice terapia con NRTI e un miglioramento della tossicità mitocondriale (la maggior parte dei pazienti arruolati in questi studi proveniva da regimi comprendenti analoghi timidinici).

(b) = Nello studio randomizzato KITE, 60 soggetti con controllo della replicazione virale, sono stati randomizzati 2:1 ad uno switch a LPV/r 400/100mg BID + RAL 400mg BID vs. continuare la terapia cART in corso. I risultati alla settimana 48 di studio hanno evidenziato il mantenimento della viremia plasmatica <50 copie/mL nel 92% di soggetti nel braccio LPV/r + RAL versus il 88% nel braccio di controllo, non ci sono state differenze nella conta dei linfociti T CD4+ e il braccio LPV/r + RAL ha mostrato livelli significativamente più elevati di trigliceridi: 234±30 vs. 133±27 (p=0.003).

(c) = Uno studio pilota non randomizzato ha arruolato 40 pazienti virologicamente soppressi (Studio ATLAS), in trattamento con ATV/r e 2 NRTI, che hanno proseguito il trattamento con ATV/r + 3TC. Un solo paziente ha avuto fallimento virologico, ma 4 hanno avuto coliche renali; si è osservato un miglioramento della funzionalità renale, ma anche un peggioramento del profilo lipidico. Tale strategia dovrebbe essere limitata a pazienti stabilmente soppressi da almeno 6 mesi, HBsAg negativi, senza precedenti fallimenti terapeutici a IP e 3TC o FTC.

Visto il carattere preliminare e pilota degli studi in questione, pur auspicando studi randomizzati più ampi per fornire raccomandazioni più solide per queste associazioni, tale strategia è una possibile opzione [CI] (anche in considerazione dell'elevata efficacia virologica generalmente osservata per i regimi duplici nei pazienti naïve) in caso di tossicità agli NRTI. In ogni caso, in questi pazienti è necessario un monitoraggio virologico trimestrale al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti virologici [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 unici possibili candidati a questo tipo di scelta. Il razionale di tali strategie sta nel tentativo di ridurre le tossicità associate agli NRTI e di ridurre i costi del trattamento. Gli studi randomizzati attualmente pubblicati riguardano LPV/r e DRV/r. In generale, il maggior rischio accertato dello switch a una monoterapia con IP/r è quello di una ripresa della replicazione virale a livello del sistema nervoso centrale. Nella maggior parte dei casi il fallimento virologico a una monoterapia con IP/r non è associato a significative resistenze ai farmaci e quindi la monoterapia può essere seguita da una reintroduzione di 2 NRTI attivi in caso di fallimento virologico a 50-500 copie/mL. La monoterapia con ATV/r non è al momento raccomandata in pratica clinica: in uno studio randomizzato multicentrico italiano della durata di 96 settimane (Studio MODAt) i dati a 48 settimane [17] hanno evidenziato un'efficacia virologica inferiore rispetto alla triplice terapia, ma un miglior profilo di sicurezza da valutare a lungo termine. Inoltre, la presenza di una co-infezione da HCV è risultato un fattore predittivo indipendente di fallimento virologico in corso di monoterapia con ATV/r [17], analogamente a quanto è emerso con DRV/r [13].

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

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da 3 farmaci a LPV/r 400/100 mg BID (a)	Per tossicità in atto. Per prevenzione tossicità.	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali tossicità NNRTI pre-esistenti.	Aumento compresse/somministrazioni tranne se proveniente da 2NRTI + LPV/r; effetti gastroenterici/metabolici; rischio cardio-vascolare nel lungo termine; minore efficacia virologica; dubbia efficacia nei santuari; controindicato in HBsAg+.	[A] se tossicità in atto. [B] se prevenzione tossicità.	[5-12]
Da 3 farmaci a DRV/r 800/100 mg QD o	Per tossicità in atto/semplificazione	Riduzione tossicità NRTI ed eventuali	Minore efficacia virologica; efficacia nei santuari non adeguatamente	[A] se tossicità in atto.	[13-16]

DRV/r 600/100 mg BID (b)	da BID (se DRV/r 800/100 mg QD). Per prevenzione tossicità.	tossicità NNRTI pre-esistenti, semplificazione se proveniente da BID.	valutata; controindicato in HBsAg+.	[B] se prevenzione tossicità.	
<p>(a) = Gli studi di switch a LPV/r hanno fornito dati non omogenei anche in funzione dei diversi disegni e delle analisi statistiche condotte. Questi studi hanno comunque globalmente dimostrato, si veda in particolare lo Studio OK04, che in alcuni casi non era raggiunto il dato di non inferiorità virologica al confronto con il proseguimento della triplice terapia, che al fallimento non erano presenti mutazioni primarie per IP e che la reintroduzione dei due NRTI sospesi permetteva di ottenere una nuova soppressione della viremia nella quasi totalità dei casi. Lo studio condotto da Cameron, in pazienti in trattamento con analoghi timidinici, ha evidenziato una riduzione della lipotrofia a 96 settimane nella semplificazione a LPV/r in monoterapia. Tra i fattori predittivi di fallimento, alcuni autori hanno individuato il nadir dei linfociti T CD4+ (<100 cellule/μL), una ridotta aderenza alla terapia, i valori di HIV-DNA (senza tuttavia la possibilità di individuare una soglia predittiva di fallimento), il provenire da un regime che non include LPV/r; la co-infezione con HCV non sembra un fattore che correla con il fallimento virologico a una monoterapia con LPV/r.</p> <p>(b) = Due studi hanno analizzato lo switch a DRV/r al dosaggio di 800/100 mg QD (Studio MONET) e 600/100 mg BID (Studio MONO). 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 MONO la non inferiorità è stata ottenuta nell'analisi per protocollo (quella su cui era stato disegnato lo studio), ma non nella intent-to-treat, anche se a 96 settimane, dopo lo switch al regime DRV 800/100 QD, la non inferiorità è stata confermata in tutte le analisi. Nel MONET la non-inferiorità è stata ottenuta secondo diversi tipi di analisi, ma non è stata confermata nell'analisi principale (ITT, TLOVR, Switch=Failure) a 96 settimane, quando la non-inferiorità era mantenuta solo considerando non-falliti i casi di re-induzione con 2 NRTI. Tale dato è confermato a 144 settimane, evidenziando anche come la coinfezione HIV/HCV è un fattore che correla con il fallimento virologico a DRV/r in monoterapia.</p>					

In pazienti selezionati senza storia di fallimento virologico a IP, con viremia non rilevabile (< 50 copie/mL) da almeno 12 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, lo switch a monoterapia con LPV/r BID o DRV/r QD o BID può rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione, per tossicità [AII] o per prevenzione tossicità [BI]. I dati degli studi randomizzati indicano la co-infezione con HCV come fattore predittivo di fallimento virologico nei pazienti in monoterapia con DRV/r o ATV/r, non con LPV/r. Tuttavia, appare prudente al momento, in attesa di dati più consistenti, non considerare la monoterapia con IP/r una strategia efficace nel paziente con coinfezione HIV/HCV. In ogni caso, in questi pazienti è necessario un monitoraggio virologico trimestrale al fine di identificare precocemente eventuali fallimenti nonché la messa in atto di strategie periodiche di controllo dell'aderenza del paziente [AIII]. Al rebound virologico, inteso come due valori consecutivi di HIV-RNA >50 copie/mL, è raccomandata l'esecuzione di un test di resistenza ai farmaci [AIII], eventualmente su DNA provirale [CIII] e la ripresa della terapia tradizionale aggiungendo 2 NRTI [AIII].

Riduzione del numero di dosi/somministrazioni e di compresse giornaliere

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

- ✓ L'utilizzo di FDCs (ossia Fixed-Dose Combinations) rispetto alle combinazioni estemporanee di singoli farmaci;
- ✓ La monosomministrazione giornaliera (QD invece che BID);
- ✓ La combinazione dei due precedenti concetti, nota come STR (Single Tablet Regimen), ovvero la formulazione compatta di un regime terapeutico completo in una compressa a somministrazione di una volta giorno.

Tabella 3 - Sintesi dei razionali/vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso FDC, monosomministrazione, STR.

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da singole molecole in uso a co-formulazioni degli stessi farmaci (a)	Miglioramento aderenza e qualità della vita.	Co-formulazione.	Nessuno.	[AII]	[1-4]
Da NVP BID a NVP XR QD	Miglioramento aderenza e qualità della vita.	Ridotto numero di compresse e di somministrazioni.	Nessuno.	[AI]	[5]
Da IP/r a EFV (b)	Per tossicità.	Minore impatto gastrointestinale, co-formulazione.	Più eventi avversi, in particolare al SNC, minore barriera genetica.	[AI]	[6, 7]
Da IP/r a NVP (b)	Per tossicità.	Minore impatto gastrointestinale e metabolico.	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, minore barriera genetica.	[AI]	[7]
Da IP/r a ETR (c)	Per tossicità.	Minore impatto gastrointestinale e metabolico.	Minore barriera genetica.	[AII]	[8, 9]
Da IP/r a TDF/FTC/RPV (d)	Per tossicità.	Minore impatto gastrointestinale e metabolico.	Minore barriera genetica.	[AI]	[10]
Da IP/r a raltegravir (e)	Per tossicità.	Minore impatto gastrointestinale e	Minore barriera genetica, non-inferiorità non	[BI]	[11-13]

		metabolico.	raggiunta in uno studio, regime comunque BID, non consigliato se precedenti fallimenti a NRTI e da effettuarsi dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica.		
Da enfuvirtide a raltegravir (f)	Per tossicità	Diminuzione effetti locali dermatologici in sede di iniezione, migliore maneggevolezza e vantaggio sulla QoL.	Nessuna.	[A]	[14-18]

(a) = La sicurezza della semplificazione ad associazioni farmacologiche co-formulate con gli stessi farmaci già in uso è stata già dimostrata e l'uso di combinazioni fisse può essere un elemento chiave per contribuire a ridurre il rischio di aderenza selettiva ai singoli farmaci del regime, a migliorare la qualità di vita e a ridurre la ospedalizzazione.

(b) = Lo studio randomizzato NEFA ha valutato lo switch dell'IP con EFV o NVP o con un NRTI (ABC). Lo studio ha dimostrato come lo switch a un regime con tre NRTI (ABC+3TC+AZT) può essere fatto solo in assenza di pregressi trattamenti subottimali e quindi solo in pazienti privi di mutazioni di resistenza agli NRTI; inoltre, tale switch implica l'utilizzo di AZT, con i conseguenti rischi di tossicità mitocondriale, e lipoatrofia in particolare, per cui non è consigliato. Lo switch a EFV o NVP si è dimostrato più efficace nel mantenere la soppressione virologica, ma le interruzioni di trattamento per eventi avversi sono state più frequenti con i due NNRTI; anche in questo caso i fallimenti virologici erano più frequenti nei pazienti che avevano precedentemente fallito terapie sub ottimali.

(c) = Uno studio pilota di 46 pazienti ha saggiato l'efficacia e la sicurezza della switch a ETR (400 mg/24 ore, compresse sciolte in acqua) (ETR group), o continuare lo stesso regime terapeutico (control group), provenendo da un regime terapeutico basato su IP/r. Alla settimana 24, tutti i soggetti hanno mantenuto una soppressione virologica con HIV-RNA < 50 copie/mL. Una riduzione del colesterolo totale (da 206 a 186 mg/dL, p=0.037) e trigliceridi (da 168 a 107 mg/dL, p= 0.004) è stata rilevata nel gruppo trattato con ETR. La soddisfazione del paziente, valutata tramite questionario, ha mostrato un miglioramento nel gruppo trattato con ETR. Simili risultati sono stati evidenziati in una coorte spagnola di 125 pazienti in cui la semplificazione a ETR comportava un miglioramento del profilo lipidico sia nei pazienti provenienti da EFV che da IP.

(d) = In uno studio clinico multicentrico randomizzato in aperto in 476 pazienti la semplificazione da IP a RPV ha evidenziato la non inferiorità virologica alla 24 settimana (snapshot) con un netto miglioramento del profilo lipidico.

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

(f) = In uno studio randomizzato ed in diversi studi osservazionali si è dimostrata la sicurezza e la fattibilità di una semplificazione da enfuvirtide a raltegravir in pazienti multi-falliti in soppressione virologica, mai trattati precedentemente con inibitori dell'integrasi. Questa strategia può essere utilmente applicata allo scopo di migliorare la tollerabilità e la praticità di somministrazione dei farmaci.

Lo switch da IP ad altra classe (NNRTI o INI), cioè da un regime a maggiore barriera genetica contenente un IP a un regime a minore barriera genetica [19], deve essere riservato a pazienti senza pregressi fallimenti virologici a terapia sub-ottimali con NRTI o farmacoresistenze agli NRTI (se switch a NNRTI, è anche necessario prima accertarsi che non ci siano stati in precedenza fallimenti a NRTI o che non ci siano documentate farmaco-resistenze agli NNRTI) [AIII]. Inoltre, nel caso di switch a RAL, va considerato solo dopo almeno 6 mesi di soppressione virologica [A].

Altre strategie di ottimizzazione

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

TIPO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	ALTRI POTENZIALI VANTAGGI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da NRTI timidinici o ddl a TDF o ABC (a)	Ridurre lipoatrofia e altre tossicità, ridurre numero somministrazioni e compresse.	Minore tossicità mitocondriale, maggiore compattezza, maggiore aderenza.	Tossicità cardiovascolare (ABC), tossicità renale e ossea (TDF).	[A]	[1-10]
Da ABC a TDF (b)	Per tossicità specifica.	Persistente risposta virologica, miglior profilo lipidico.	Maggior numero di eventi avversi e di sospensioni terapeutiche, incremento della creatinina; osso non valutato.	[B]	[11, 12]
Da TDF ad ABC (c)	Per tossicità specifica.	Minor costo diretto.	Non valutato impatto su osso, rene, cuore e profilo lipidico.	[BII]	[13, 14]
Da EFV a NVP (d)	Per tossicità specifica.	Migliore impatto sui lipidi, migliore penetrazione SNC, riduzione tossicità neurologica.	Tossicità cutanea ed epatica nel breve termine, mancanza di co-formulazione.	[B]	[15]
Da EFV a ETR (e)	Per tossicità specifica.	Riduzione tossicità neurologica e dislipidemia di EFV.	Incremento dei costi, mancanza di co-formulazione.	[B]	[16-18]
Da EFV a RPV (f)	Per tossicità specifica.	Riduzione tossicità neurologica di EFV.	Incremento creatinina (significato clinico dubbio).	[BII]	[19]
Da EFV a RAL (g)	Per tossicità specifica.	Riduzione tossicità neurologica di EFV.	Aumento numero compresse con assunzione BID,	[B]	[20]

			incremento dei costi		
Da NVP a EFV	Per tossicità specifica.	Co-formulazione.	Maggiore impatto sui lipidi, disturbi SNC.	[CIII]	
Da LPV/r a ATV/r o DRV/r QD (h)	Per tossicità specifica.	Minore impatto su lipidi e disturbi gastroenterici; ridotto numero di compresse e somministrazioni.	Mancanza di co-formulazione con RTV; iperbilirubinemia con ATV.	[AI]	[21-23]
Da DRV/r BID a QD (i)	Semplificazione.	Ridotto numero di compresse e di somministrazioni e riduzione tossicità lipidica.	Da evitare se mutazioni di resistenza a DRV/r.	[AI]	[24]
Da ATV/r a ATV (l)	Per tossicità specifica.	Riduzione iperbilirubinemia, modesta riduzione lipidi.	Non indicato in scheda tecnica in Italia, minore barriera genetica, non indicato con TDF e anti-acidi.	[CII]	[25, 26]

(a) = Il beneficio di questa strategia è stato provato da diversi studi randomizzati [1-4] e osservazionali [5- 6]. In particolare, il miglioramento della lipoatrofia è risultato più significativo nei pazienti che avevano effettuato un trattamento di minore durata con analoghi timidinici, a dimostrazione dell'importanza di uno switch precoce allo scopo di ridurre l'impatto della lipodistrofia. Alcuni studi randomizzati hanno confrontato diverse strategie di switch degli NRTI. Nello studio RAVE i pazienti randomizzati a TDF hanno mostrato un miglioramento più cospicuo di colesterolo totale e LDL ed un recupero del grasso agli arti sovrapponibile tra TDF e ABC [7]. Nello studio BICOMBO i pazienti randomizzati a ABC/3TC hanno mostrato un maggiore aumento di colesterolo totale e LDL, dei CD4+ ed una maggiore percentuale di fallimenti virologici a 48 settimane, rispetto a quelli randomizzati a TDF/FTC [8]. Nello studio STEAL (96 settimane), nel quale i pazienti venivano selezionati sulla base della negatività di HLA-B*5701, i soggetti randomizzati a TDF/FTC presentavano un rischio di rebound virologico equivalente a quello dei soggetti randomizzati a ABC/3TC, tuttavia gli eventi non-AIDS gravi (soprattutto cardiovascolari) erano più frequenti con ABC/3TC, mentre i pazienti in TDF/FTC presentavano una densità minerale ossea significativamente inferiore [9]. Un altro studio ha confermato una miglior performance dell'associazione ABC/3TC rispetto a TDF/FTC in termini di turn over osseo e di demineralizzazione ossea [10].

(b) = In un RCT sulla semplificazione da ABC a TDF in presenza di una simile risposta virologica si è assistito ad un netto miglioramento del profilo lipidico a fronte di un peggioramento del filtrato glomerulare nei pazienti in terapia con TDF. Lo studio SWIFT ha invece evidenziato un minor numero di fallimenti virologici nei pazienti in terapia con TDF, il miglioramento del profilo lipidico e dei fattori di rischio cardiovascolari a fronte del peggioramento della funzione renale in entrambi i gruppi ma in particolare nei pazienti trattati con TDF.

(c) = In un'analisi retrospettiva di 225 pazienti adulti della British Columbia durante la semplificazione da TDF a ABC si è assistito al mantenimento della risposta virologica ed al miglioramento della funzione renale sia in pazienti trattati con atazanavir che con altri farmaci. In un lavoro spagnolo su strategie farmacologiche di risparmio economico la semplificazione ad ABC è stata ritenuta una scelta valida.

(d) = Un piccolo RCT francese – Sirocco Study – ha dimostrato nello switch da EFV a NVP il miglioramento del profilo lipidico e degli eventi avversi del SNC a fronte della persistente risposta virologica. Uno studio farmacocinetico su 15 pazienti consiglia la semplificazione da EFV a NVP al dosaggio di 200 mg BID già nei primi 14 gg di terapia per raggiungere più rapidamente la concentrazione terapeutica del farmaco.

(e) = Uno studio su 38 partecipanti, randomizzato e in doppio cieco, ha indagato lo switch da EFV a etravirina (ETR) in pazienti con soppressione virologica ed effetti tossici persistenti da EFV dopo 12 settimane. I pazienti venivano randomizzati tra mantenere EFV (delayed switch) o passare a ETR (immediate switch). Il beneficio è stato dimostrato sugli eventi avversi a livello del SNC (insonnia, disturbi del sonno e agitazione) ma non sul metabolismo lipidico. Al contrario in una coorte spagnola di 125 pazienti la semplificazione a ETR comportava un miglioramento del profilo lipidico sia nei pazienti provenienti da EFV che da IP. Un altro studio randomizzato e a disegno crossover, su 58 pazienti della Swiss Cohort, non ha confermato il beneficio della sostituzione di EFV con ETR sul SNC. Il vantaggio di uno switch da EFV ad ETR non è quindi univocamente delineato. Appare, inoltre, utile ricordare che la registrazione di ETR in Italia è per i pazienti precedentemente trattati e in associazione obbligatoria con IP/r.

(f) = In uno studio osservazionale su 50 pazienti la semplificazione a RPV da EFV era coronata dal mantenimento del successo virologico con un lieve incremento della creatinina ed una concentrazione adeguata di farmaco.

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

(h) = Studio SWAN, da IP con o senza ritonavir ad ATV o ATV/r se associato a TDF; studio ATAZIP, da LPV/r a ATV/r; studio ARIES, da ATV/r +ABC/3TC ad ATV+ABC/3TC. Switch da LPV/r a DRV/r valutato solo in studio non controllato di 13 pazienti; il razionale e i risultati attesi provengono principalmente dagli studi di confronto fra LPV/r e DRV/r QD nei pazienti naïve. In generale, gli studi di switch da LPV/r ad altro IP/r documentano il mantenimento della soppressione virologica e, globalmente, un miglioramento della tollerabilità del regime (anche se il cambio di un farmaco comporta inevitabilmente il rischio di nuova tossicità specifica).

(i) = In pazienti pretrattati senza mutazioni di resistenza al DRV, l'impiego di DRV/r 800/100 mg QD si è rivelato non-inferiore ed associato a minore impatto lipidico rispetto all'impiego di DRV/r 600/100 mg BID (studio ODIN): pertanto, in questa popolazione di pazienti, lo switch da DRV/r 600/100 BID a DRV/r 800/100 QD è consigliato, purché i precedenti test di resistenza non abbiano rivelato la presenza di mutazioni maggiori di resistenza al DRV.

(l) = Indicato nei pazienti con intolleranza a ritonavir. Atazanavir senza ritonavir non è previsto dalla scheda tecnica in Italia; non è consigliato in caso di co-somministrazione di tenofovir o farmaci anti-acidi. In questo caso, se è necessario per tossicità sospendere il ritonavir, la concentrazione plasmatica di atazanavir deve essere periodicamente verificata mediante TDM (vedi sezione specifica).

FALLIMENTO TERAPEUTICO

La disponibilità attuale di farmaci antiretrovirali con target enzimatici diversi, potenti e ben tollerati consente di impostare regimi duraturi nel tempo nella stragrande maggioranza dei pazienti. Esiste tuttavia anche oggi una quota misurabile di pazienti in fallimento terapeutico per la presenza di una risposta virologica subottimale (*fallimento virologico*), di una risposta immunologica insoddisfacente (*fallimento immunologico*) e, in minor misura, di una progressione clinica (*fallimento clinico*). Le ragioni per una modifica della terapia antiretrovirale in caso di fallimento virologico sono solide, complesse e articolate. Vi è invece molta incertezza sulla definizione, sui meccanismi patogenetici e sui possibili interventi terapeutici in presenza di fallimento immunologico nel paziente virologicamente soppresso. L'utilizzo di Il-2 non è raccomandato [1, 2], il beneficio clinico derivante dalla modifica o dall'intensificazione del regime antiretrovirale in atto con raltegravir [3-7] o maraviroc [8-11] è incerto (Tabella 1).

Tabella 1 - Definizione di fallimento terapeutico e relative azioni

	DEFINIZIONE	AZIONI	MODIFICA cART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Fallimento virologico	Mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico < 50 copie/mL dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o dall'incremento della replicazione virale plasmatica, confermato in due determinazioni consecutive in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa*.	<ul style="list-style-type: none"> Rivalutare l'aderenza; Rivalutare le interazioni farmacologiche; Effettuare il test di resistenza per N(t)RTI, NNRTI, IP (per INI e IF se applicabile); Effettuare la determinazione del tropismo virale** 	Sì	[A]	[17, 24-36]
Fallimento immunologico	Incapacità a recuperare o mantenere un recupero di linfociti T CD4+ > 200 cellule/ μ L, pur in presenza di una soppressione virologica.	Indagare la presenza di infezioni opportunistiche e non opportunistiche concomitanti, l'utilizzo di immunomodulanti (es.: interferoni), chemioterapici e citostatici, steroidi e alcune associazioni di antiretrovirali.	Opzionale	[C]	[1-11]
Fallimento clinico	Insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati pur in presenza di una risposta virologica.	Considerare in diagnosi differenziale l'insorgenza di IRIS e le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano.	No	-	[18-20]

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

Fallimento virologico

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

Tabella 2 - Fattori favorenti il fallimento virologico

Caratteristiche del paziente	<ul style="list-style-type: none"> Elevato set-point viremico. Basso nadir T CD4+. Precedente diagnosi di AIDS. Comorbidità. Presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito. Precedente fallimento. Mancata aderenza. Non continuità nel percorso di cura.
Caratteristiche del regime in atto	<ul style="list-style-type: none"> Effetti collaterali e/o tossicità. Complessità del regime. Farmacocinetica subottimale del regime cART o del regime complessivo del paziente. Assunzione errata del regime (tempistica, indicazioni alimentari, ecc.).

Modifica del regime antiretrovirale

L'identificazione di nuovi 'valori di soglia' di viremia plasmatica nella definizione di successo virologico, unitamente alla possibile presenza di *blip* viremici in pazienti efficacemente trattati e alle difficoltà nel sequenziare con successo cariche virali modeste, hanno aperto un grosso dibattito sulla opportunità di una modifica precoce del regime antiretrovirale in

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

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

CONDIZIONE	MODIFICA DEL REGIME ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE [FORZA/EVIDENZA]	NOTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Paziente con viremia residua (1-49 copie/mL).	Non indicato.	-		[21-23]
Paziente con <i>blip</i> viremici (50-200 copie/mL), isolati, non consecutivi, intervallati da viremie non rilevabili, genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Non indicato.	-	Raccomandati controlli ravvicinati della viremia e verifica dell'aderenza.	[13-16]
Paziente con viremia bassa persistente (50-200 copie/mL) con genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza. Paziente con singola viremia > 200 copie/mL, seguita da viremie non rilevabili, con genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Opzionale.	[CII]	- Da considerare tipo di terapia in corso (alta o bassa barriera genetica), durata della viremia rilevabile (nel caso di viremia bassa persistente), grado di aderenza. - In caso di mancato cambio di terapia, raccomandati controlli ravvicinati della viremia. - La condizione va valutata anche alla luce della viremia di partenza (Vedi (*) nella Tabella 1).	[13-16]
Paziente con viremia > 200 copie/mL (determinazioni saltuariamente ripetute, intervallate da viremie non rilevabili), genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Moderatamente raccomandato.	[BII]	- Da considerare tipo di terapia in corso (alta o bassa barriera genetica). Raccomandata verifica dell'aderenza. - In caso di mancato cambio di terapia, controlli ravvicinati della viremia. - La condizione va valutata anche alla luce della viremia di partenza (Vedi (*) nella Tabella 1).	[13-16]
Paziente con viremia stabilmente > 200 copie/mL (almeno due determinazioni consecutive) o presenza di mutazioni associate a resistenza con viremia tra le 50 e le 200 copie/mL.	Fortemente raccomandato.	[AII]		[26-34, 41,47-50]

La scelta del nuovo regime antiretrovirale e la precocità o meno dell'intervento terapeutico sono inoltre condizionate dal risultato del test di resistenza, dalla presenza di allergia, intolleranza o tossicità ad alcuni antiretrovirali, dalle possibili interazioni con altre terapie assunte dal paziente e devono essere valutate in relazione al rischio di progressione clinica e al numero di opzioni terapeutiche effettivamente disponibili. A tal proposito, nelle Tabelle 4 e 5 sono riportate le considerazioni principali. In pazienti con precedenti fallimenti virologici o con complesse terapie in atto non è possibile dare indicazioni generali. Il confronto con gli esperti in materia e/o l'invio dei pazienti in centri nei quali siano disponibili nuove opzioni terapeutiche può tradursi in un chiaro beneficio per il paziente.

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

PRINCIPIO GUIDA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutare tutti i test di resistenza effettuati in precedenza dal paziente, in quanto alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i test standard.	[AII]	[36-37]
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime anche in relazione alla terapia complessiva del paziente.	[BII]	[51]
In presenza di 3 o più farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 (preferibilmente 3) farmaci appartenenti a classi diverse (*).	[AI]	[24-35, 36]
In presenza di ≤ 2 farmaci attivi considerare il riciclo di farmaci utilizzati in precedenza (**).	[AI]	[24-35, 43-44]
In presenza di < 1 solo farmaco attivo, la scelta tra modificare la terapia antiretrovirale o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo.	[AI]	[43-44, 48-50]
(*) = In questo contesto il mantenimento di NRTI, in presenza di resistenza alla classe, non è indicata e associato ad un aumentato rischio di mortalità [36]. Alcuni fattori sono associati a una risposta virologica più favorevole indipendentemente dal tipo di regime utilizzato (es.: bassa viremia ed elevati T CD4+ al momento della		

modifica del regime, utilizzo di un farmaco di una nuova classe, numero di farmaci attivi e di conseguenza GSS e PSS ad essi correlati).
 (**) = Valutare il beneficio clinico legato al mantenimento di 3TC o FTC in presenza della mutazione M184V e al riciclo di enfuvirtide [43-44].

Tabella 5 - Impostazione del nuovo regime antiretrovirale in pazienti in fallimento virologico.

REGIME DI PROVENIENZA	NUOVO REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	SPECIFICA INTEGRATIVA
NNRTI + 2NRTI (1° fallimento)	2 NRTI + IP/r	[AI]	[25, 35-36]	Se la scelta è limitata da resistenze a NRTI o da effetti collaterali o controindicazioni all'utilizzo di alcuni farmaci è ragionevole, includere nel regime raltegravir e/o etravirina e/o maraviroc ove applicabile.
IP/r + 2NRTI (1° fallimento)	2 NRTI + IP/r	[AI]	[24-35,41-42]	Se la scelta è limitata da resistenze a NRTI o da effetti collaterali o controindicazioni all'utilizzo di alcuni farmaci, è ragionevole includere nel regime INI e/o etravirina e/o maraviroc ove applicabile.
Raltegravir + 2NRTI	IP/r + farmaci attivi	[AI]	[45-48]	Considerare l'introduzione nel regime di NNRTI o maraviroc o dolutegravir* ove applicabile.
Maraviroc + 2NRTI	IP/r + farmaci attivi	[AI]	[47-48, 52]	Considerare l'introduzione nel regime di NNRTI o raltegravir ove applicabile. Rimuovere maraviroc dal regime.

*La disponibilità in Italia di un EAP per dolutegravir per i pazienti in fallimento a raltegravir rappresenta un'opzione importante nella costruzione di un regime terapeutico efficace.

INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

L'interruzione terapeutica strutturata è stata estensivamente studiata in pazienti in soppressione virologica, sia in infezione acuta sia in infezione cronica, con l'obiettivo generale di favorire la qualità di vita del paziente e il risparmio di opzioni terapeutiche. È stata inoltre studiata in pazienti in fallimento virologico e con estesa resistenza ai farmaci antiretrovirali con l'obiettivo generale di far riemergere varianti virali con conservata sensibilità ai farmaci e/o di sfruttare la riduzione di fitness virale associata alla selezione di alcune mutazioni, in particolare la M184V.

Pur con alcune controversie e nuovi spiragli per il futuro, in particolare per i pazienti con infezione acuta, l'interruzione terapeutica strutturata è risultata generalmente associata ad un maggior rischio di progressione clinica e di complicanze. Nella Tabella 1 sono riassunte le indicazioni attuali.

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

FASE DELL'INFEZIONE	INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Infezione acuta (in soppressione virologica).	Opzionale.	[CIII]	[1-3]
Infezione cronica (in soppressione virologica) (*).	No.		[4]
Fallimento virologico associato a multiresistenza (**).	No.		[5-6]

(*) = In base ai dati di uno studio italiano [7] l'interruzione terapeutica completa potrebbe essere presa in considerazione in pazienti in soppressione virologica e cellule T CD4+ elevate con problemi rilevanti di tossicità agli antiretrovirali e indisponibilità ad aderire al regime antiretrovirale. In questo caso è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio del paziente.
 (**) = In base ai dati di uno studio italiano [8] anche l'interruzione terapeutica parziale con il mantenimento nel regime della sola lamivudina in pazienti in fallimento virologico con virus multiresistente è generalmente sconsigliata.

ADERENZA

L'aderenza a una terapia è la capacità di assumere i farmaci in accordo preciso con le prescrizioni ricevute. Nel contesto dell'infezione da HIV, più che in altre patologie, essa è necessaria per l'ottenimento del successo terapeutico. Di conseguenza, la verifica dell'aderenza e l'analisi dettagliata delle motivazioni per l'assunzione sub-ottimale dei farmaci antiretrovirali, della terapia per eventuali comorbidità e/o delle terapie concomitanti di auto-prescrizione, è un elemento imprescindibile della visita clinica e parte integrante del rapporto medico-paziente. Il riscontro di un'aderenza sub-ottimale richiede necessariamente un'azione d'intervento al fine di rimuovere le barriere e di promuovere il successo terapeutico.

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Un'aderenza ottimale è essenziale al fine di ottenere e mantenere il successo virologico, immunologico e clinico.	Verificare i comportamenti di non-aderenza e sostenere la corretta assunzione dei farmaci a ogni visita, anche in soggetti con HIV-RNA <50 cp/mL.	[AII]	[1-3]
L'aderenza può comportare beneficio anche sulle comorbidità e su parametri virologici più recenti.	Illustrare i potenziali vantaggi della terapia su obiettivi terapeutici innovativi. In particolare: <ul style="list-style-type: none"> Sulle comorbidità (es.: HPV, HBV/HCV); Sulla replicazione plasmatica al di sotto delle 50 copie/mL e sull'HIV-DNA provirale. 	[AII] [BII]	[4-5] [6-7]
L'aderenza è necessaria per ridurre la trasmissione sessuale dell'infezione.	Spiegare gli aspetti positivi della ridotta contagiosità sia dal punto di vista sia individuale, coinvolgendo (se applicabile) anche il/la partner, sia collettivo.	[AII]	[8-10]
L'aderenza sub-ottimale può comportare la riduzione delle opzioni terapeutiche e l'aumento di costi sanitari.	Informare il paziente sul rischio di: <ul style="list-style-type: none"> Fallimento terapeutico e sviluppo di mutazioni conferenti resistenza; Riduzione delle opzioni terapeutiche; Sviluppo di eventi clinici e necessità di ospedalizzazione. 	[AII]	[11-13]
Durante la gravidanza l'aderenza è elemento imprescindibile per ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale di HIV.	E' fondamentale: <ul style="list-style-type: none"> Verificare e sostenere l'aderenza ad ogni visita; Indagare nei primi mesi nausea e vomito che possono ridurla; Motivare la paziente spiegando l'importanza di HIV-RNA <50 copie/mL al parto. 	[AII]	[14-16]
L'aderenza è elemento essenziale per il successo della profilassi post-esposizione (PEP).	Verificare: <ul style="list-style-type: none"> La tollerabilità del regime prescritto; Le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali; Le interazioni farmacologiche. 	[BII]	[17-18]

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

FATTORE/SITUAZIONE	AZIONE D'INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La presenza di barriere per una corretta assunzione della cART riguardanti il regime terapeutico, le caratteristiche del paziente e le variabili legate all'ambiente di cura.	Indagare: la complessità del regime, la presenza di sintomi o effetti collaterali, l'attrito tra schema posologico e stile di vita, la presenza di psicopatologia (depressione, ansia o rabbia), l'abuso di alcol/sostanze stupefacenti, priorità esistenziali competitive con l'aderenza (insicurezza alimentare), le difficoltà nell'accesso alla struttura di cura, lo stigma, il timore di perdere la privacy.	[AII]	[19-25]
Una maggiore complessità posologica del regime antiretrovirale.	Prediligere l'uso di: <ul style="list-style-type: none"> Co-formulazioni farmacologiche; Regimi QD; Minor numero di pillole. 	[AI]	[20;26-28]
Lo switch verso una cART composta dai medesimi principi attivi, ma con un aumento del numero di farmaci/pillole (abbandono di co-formulazioni).	E' indicato: <ul style="list-style-type: none"> Verificare nell'anamnesi eventuali periodi di ridotta aderenza e le relative motivazioni; Valutare il periodo di soppressione virologica; Indagare la comparsa di effetti collaterali; Intensificare il monitoraggio 	[BIII]	[29]

	dell'aderenza; <ul style="list-style-type: none"> Ribadire l'importanza dell'aderenza per il mantenimento del successo terapeutico. 		
Alcune condizioni virologiche e specifiche fasi della cART con rischio aumentato di futuro fallimento virologico.	Intensificare il monitoraggio dell'aderenza: <ul style="list-style-type: none"> Nei pazienti con <i>blip</i> virali; Nella fase d'induzione della risposta virologica; Nei primi 12-24 mesi di soppressione virologica. 	[BII]	[30-32]
Presenza di fattori di rischio rilevanti per interruzioni di terapia non concordate o auto-sospensione parziale del regime.	Si consiglia di: <ul style="list-style-type: none"> Evitare farmaci con bassa barriera genetica oppure con disuguali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche; Intensificare il monitoraggio dell'aderenza; Considerare, solo dopo solida riprova di buona aderenza e raggiungimento della soppressione virologica, la modifica della cART (se applicabile). 	[BII]	[31-35]
Persone con condizioni di maggiore vulnerabilità.	<ul style="list-style-type: none"> Porre più attenzione alla rilevazione dell'aderenza nelle seguenti condizioni: il genere femminile, la fase post-partum, gli adolescenti e i giovani adulti, gli immigrati, gli utilizzatori di sostanze stupefacenti/alcol, gli affetti da comorbidità (sindrome depressiva; coinfezione HBV/HCV). Contemplare interventi di sostegno specifici. 	[BII]	[14,23-25]
Presenza di effetti collaterali/sintomi soggettivi potenzialmente riferibili alla terapia.	<ul style="list-style-type: none"> Indagare a ogni visita la presenza di effetti collaterali oggettivi/sintomi soggettivi; Verificare l'associazione con la terapia in atto; Modificare, laddove necessario, la terapia anche in modo preventivo. 	[AII]	[36-39]
Presenza di disturbi psicologici o di sintomatologia depressiva.	La diagnosi della psicopatologia/depressione è necessaria al fine di instaurare un trattamento specifico.	[AII]	[40-42]
Prescrizione di strategie terapeutiche con un minor numero di farmaci (LDR).	E' indicato: <ul style="list-style-type: none"> Verificare nell'anamnesi eventuali periodi di ridotta aderenza e le relative motivazioni; Valutare il periodo di soppressione virologica; Intensificare il monitoraggio dell'aderenza; Ribadire l'importanza dell'aderenza per il mantenimento del successo terapeutico. 	[AII]	[43]

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

INDAGINE	METODOLOGIA DI RILEVAZIONE/AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Stima dell'aderenza in modo integrato e multidisciplinare.	Al fine di aumentare la capacità di rilevazione si consiglia di: <ul style="list-style-type: none"> Integrare la stima effettuata dal medico, con quella dello staff infermieristico, del farmacista e, laddove applicabile, dello psicologo, o dell'assistente sociale; Incrementare la qualità del rapporto medico-paziente. 	[BII]	[44-45]
Aderenza auto-riportata da parte del paziente.	E' il metodo più appropriato durante la visita clinica e: <ul style="list-style-type: none"> Necessita di un atteggiamento non giudicante; Consente la verifica dell'aderenza di routine e in maniera strutturata; Permette il monitoraggio longitudinale; Identifica le barriere alla buona aderenza; Tende a sovrastimare la reale aderenza; L'affidabilità si correla con una migliore qualità del rapporto medico-paziente.	[AII]	[46-48]
Verifica delle diverse tipologie di non-aderenza e la natura "intenzionale" e "non-intenzionale" del fenomeno.	Prestare attenzione a: <ul style="list-style-type: none"> Omissione di pillola/dose; Deviazioni dall'orario; 	[BIII]	[49,50]

	<ul style="list-style-type: none"> • “Vacanze” terapeutiche; • Interruzioni della terapia. <p>In caso di non-aderenza intenzionale, proporre soluzioni concrete e fornire supporto motivazionale.</p>		
Metodi oggettivi, quali la regolarità di approvvigionamento dei farmaci e il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali.	<p>Per ottenere informazioni aggiuntive è consigliato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verificare l'esaurimento delle scorte di farmaco attraverso il riscontro della regolarità di approvvigionamento; • Misurare le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali senza preavviso al paziente. 	[BII]	[51,52]

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

PRINCIPIO	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Il riscontro di comportamenti di non-aderenza raccomanda necessariamente l'implementazione di strategie d'intervento.	Le misure d'intervento sono sempre richieste, anche indipendentemente dalla soppressione virologica.	[AII]	[53-58]
E' consigliabile un approccio multidisciplinare e "individualizzato".	<ul style="list-style-type: none"> • La collaborazione multidisciplinare è utile per affrontare le diverse cause della non-aderenza; • Il contributo di persone "pari" è vantaggioso • La strategia può combinare diversi approcci: <ul style="list-style-type: none"> ○ Modifica della terapia antiretrovirale; ○ Strategie educazionali e comportamentali; ○ Supporto affettivo e da "pari"; ○ Trattamento psicologico/psichiatrico; ○ Supporto sociale. 	[B] [BII] [AI] [AII] [BII] [AI] [BII]	
L'impiego di dispositivi con funzione di ricordo può essere utile in casi selezionati.	<p>Si possono consigliare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metodi sonori con funzione di ricordo (sveglia); • Invio automatizzato di SMS da siti Internet. <p>La strategia è più indicata nei casi di deficit neurocognitivo e con il consenso e collaborazione del paziente.</p>	[BIII] [AII]	[59-60]
Migliorare la qualità del rapporto medico-paziente e porre particolare attenzione nella comunicazione.	Una buona comunicazione deve essere perseguita a ogni visita clinica e deve coinvolgere il paziente.	[BII]	[61-62]

QUALITÀ DELLA VITA

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*.

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

PRINCIPIO	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La qualità della vita correlata alla salute (Health Related Quality of Life, HRQoL) è un aspetto oggi imprescindibile nella pratica clinica.	Deve essere indagata: <ul style="list-style-type: none"> • Alla presa in carico del paziente; • A ogni visita; • Anche in presenza di soppressione virologica. 	[A]	[1-4]
Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della cART.	La scelta del tipo di farmaci antiretrovirali e del momento d'inizio della terapia deve tenere conto: <ul style="list-style-type: none"> • Della probabile tollerabilità dei farmaci; • Delle risorse psicologiche del paziente; • Dello stile di vita • Della possibilità di tutelare la privacy. E' possibile considerare un cambio della terapia precoce anche in presenza di efficacia virologica: <ul style="list-style-type: none"> • Per evitare probabili effetti collaterali futuri; • In condizioni di "fatica" da trattamento; • Su richiesta esplicita del paziente. 	[BII] [AI] [BII] [AI] [BII]	[5-8]

Tabella 2 - Qualità della vita in ambito di terapia antiretrovirale e azioni a supporto.

QUALITÀ DELLA VITA E cART	AZIONE A SUPPORTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'inizio della terapia può determinare un peggioramento della qualità della vita e richiede maggiore attenzione.	Nella fase di preparazione del paziente alla terapia: <ul style="list-style-type: none"> • Illustrare i benefici della terapia sulla sintomatologia in atto; • Anticipare natura/tempistica dei possibili effetti collaterali; • Fornire informazioni sulla gestione degli effetti collaterali; • Rassicurare sulla possibilità di evitare l'effetto collaterale; • Invitare a una comunicazione aperta sull'argomento. 	[AII]	[9-12]
La presenza di effetti collaterali o sintomi associati alla cART l'impatta negativamente sulla HRQoL e può essere causa di fallimento virologico.	Indagare: <ul style="list-style-type: none"> • Tutti i potenziali effetti collaterali ai farmaci in uso; • La qualità della vita sessuale e del sonno; • L'aderenza alla cART; • Il cambiamento di cART. 	[BII]	
La redistribuzione del grasso corporeo deve essere monitorata ed evitata in ogni modo, mentre la sindrome lipodistrofica richiede una gestione appropriata.	Eseguire in tutti i pazienti: <ul style="list-style-type: none"> • Il monitoraggio con l'esame obiettivo, le misure antropometriche, ed eventualmente gli esami radiologici; • La valutazione auto-riportata; • Lo switch degli antiretrovirali su base precoce; • Rassicurare il paziente sull'attuale bassa incidenza. Nei casi con sindrome lipodistrofica si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> • Modificare il regime antiretrovirale; • Indagare i disturbi depressivi; • Fornire supporto psicologico. 	[BIII]	[13-15]

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

METODO E MODALITÀ	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Utilizzare una scala dei sintomi auto-risportati da parte del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> • Rilevare sintomi oggettivi e soggettivi associati all'infezione da HIV e alla terapia antiretrovirale; • Definire l'intensità del sintomo; • Valutare la possibile associazione con l'infezione da HIV o con i farmaci antiretrovirali; • Migliorare la gestione del sintomo da parte del paziente; • Migliorare la comunicazione medico-paziente; • Modificare il trattamento in base alle esigenze; • Incrementare l'efficacia terapeutica a lungo termine. 	[BII]	[16-18]
Eseguire lo screening dei sintomi depressivi.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare strumenti idonei (p.es. CES-D, CES-D10); • Eseguire un trattamento specifico, laddove indicato. 	[BII]	[19-21]
Impiegare personale adeguatamente formato per l'utilizzo di questionari specifici per la misurazione della HRQoL.	Favorire: <ul style="list-style-type: none"> • La scelta più appropriata dello strumento da utilizzare; • La più corretta interpretazione dei risultati. 	[BII]	[22]

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

FARMACOLOGIA CLINICA

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

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

Classi di farmaci ed applicabilità

- N(t)RTI: non è considerato allo stato attuale di utilità clinica in quanto esse non risultano correlabili alle concentrazioni intracellulari di farmaco attivo [2]. Vi sono alcune evidenze di una possibile associazione tra livelli plasmatici di TDF e presenza di alterazione della funzionalità renale [3, 4], ma allo stato attuale non si configura una ricaduta nella pratica clinica.
- NNRTI, (NVP ed EFV), IP e MVC: la loro misurazione può rappresentare un elemento di utilità clinica [5] [BII].
- Per quanto attiene a DRV, ETV e RAL, pur in presenza di elementi che suggeriscono una relazione concentrazione/efficacia [7, 13, 14], non sono disponibili ad oggi valori di Minima Concentrazione Efficace (MEC), ma vengono comunque riportati i dati mediani attesi sulla base della letteratura in modo da fornire un elemento di confrontabilità nella valutazione dei dosaggi plasmatici.

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

FARMACO	EFFICACIA	TOSSICITÀ	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Darunavir [§] (600 mg BID)	3300 (1255-7368)	-	[BII]	[13]
Fosamprenavir	400	-	[BII]	[5]
Atazanavir	150	850	[BII]	[11]
Indinavir	100	500	[AI]	[8,9]
Lopinavir	1000	-	[BII]	[5]
Saquinavir	100-250	-	[BII]	[5]
Efavirenz	1000	4000	[AII]	[6,10]
Etravirina [§]	275 (81-2980)	-	[CIII]	[7]
Nevirapina	1000	-	[BII]	[25]
Tipranavir*	20.500	-	[BII]	[12]
Raltegravir [§]	72 (29-118)	-	[CIII]	[14]
Maraviroc*	>50	-	[BI]	[16]

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

Scenari clinici di uso del TDM

- Il ricorso routinario al TDM dei farmaci antiretrovirali non è consigliato in considerazione della scarsità di studi prospettici adeguati [5].
- 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 sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2- Scenari clinici di utilizzo del TDM

SCENARIO	FARMACI VALUTATI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale	IP, NNRTI, NRTI, INI	[CIII]	[17]
Gravidanza	ATVr, DRV/r LPV/r, SQV/r	[CIII]	[18-23]
Pregressi fallimenti con virus resistente	IP con uso di IQ	[CII]	[13, 24,25]
Tossicità concentrazione-correlata	IDV/r, EFV, ATV	[BI], [BII], [CIII]	[5-11]
Schemi posologici non convenzionali	IP	[CIII]	[11]
Aderenza terapeutica	IP, NRTI	[CIII]	[5,27]
Interazioni farmacologiche	IP, NNRTI, MVC	[BIII]	[1,17]
Dosaggi pediatrici	IP, NNRTI	[BII]	[17]

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- La gestione delle interazioni farmacologiche rappresenta uno degli scenari clinici più indicati all'utilizzo del TDM [BIII].
- Diversi tipi o classi di farmaci antiretrovirali (NNRTI, IP, MVC) presentano un elevato potenziale di interazione farmacologica in quanto sono in varia misura substrati, inibitori od induttori del sistema del citocromo P450 (in particolare l'isoenzima CYP3A4 ma anche CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19) e della glicoproteina P [5, 12, 17].
- Gli N(t)RTI, ENF e RAL hanno profili metabolici differenziati e pertanto presentano un potenziale di interazione limitato o scarso [5, 15, 17].
- A disposizione del clinico esistono diverse risorse bibliografiche regolarmente aggiornate, riguardanti le interazioni tra farmaci antiretrovirali e tra questi ultimi ed altri farmaci, in grado di fornire indicazioni in tempo reale in merito alla associabilità o meno dei composti [17, 28-30].
- Pertanto lo scopo di questa sezione non è quello di riportare in modo analitico i numerosi dati sulle interazioni disponibili in questi siti, ma di fornire strumenti utili nella loro consultazione. Il clinico deve infatti considerare alcune evidenze di ordine pratico (vedi Tabella 3).

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

PRINCIPIO DI UTILIZZO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'entità di un'interazione nota può essere imprevedibile nel singolo caso.	[CIII]	[1,28]
La risultante di più interazioni farmacologiche contemporanee è sovente di difficile prevedibilità.	[CIII]	[17,28]
L'entità dell'interazione può avere un peso specifico diverso a seconda delle variabili cliniche del singolo caso.	[CIII]	[1,17, 28]
Un'interazione farmacologica può essere imprevedibile e deve essere sospettata in caso di eventi clinici e terapeutici inattesi.	[CIII]	[17,28]

FARMACOGENOMICA

- La farmacogenomica studia l'associazione tra l'assetto genetico del paziente e il profilo di efficacia o tossicità dei farmaci. Lo scopo è quello di identificare a priori per mezzo dell'analisi genica i soggetti a rischio di inappropriata esposizione farmacocinetica o elevata tossicità della terapia in atto [31].
- 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 [31]. In Tabella 4 sono riportati i principi di utilizzo del test.
- Altre evidenze farmacogenomiche sperimentali non sono a tutt'oggi risultate in strumenti di utilizzo clinico per la mancanza di studi controllati (Tabella 5).

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

PRINCIPIO DI UTILIZZO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Fortemente raccomandato prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente ABC.	[A]	[31]
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.	[C]	[17,31]
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]	[17]

Tabella 5 – Evidenze farmacogenomiche non utilizzate correntemente nella pratica clinica

FARMACO	EFFETTO	POLIMORFISMI GENETICI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
NVP	Ipersensibilità.	CYP2B6 516TT, HLA-Cw*04	[CIII]	[32]
ATV	Iperbilirubinemia.	UGT1A1*28	[BII]	[34]
NRTI	Lipodistrofia.	ApoC3 -455, ARbeta2	[CIII]	[35]
IP	Iperlipidemia	multiple	[CIII]	[36]
TDF	Tubular dysfunction.	ABCC10- rs9349256 ABCC2. C24	[CI]	[33,37,38]
EFV	Tossicità neuropsichica, efficacia virologica.	CYP2B6 - 516TT	[B]	[39]
ATV	Farmacocinetica.	PXR 63396C-->T	[CIII]	[40]
LPV	Farmacocinetica.	OATP1B1	[CIII]	[42]
MVC	Farmacocinetica.	OATP1B1	[CIII]	[41]

SEZIONE 2

Patologie Associate all'Infezione da HIV/AIDS Non Infettive

PRINCIPI GENERALI

Si intendono in questa sede considerare gli strumenti di prevenzione e trattamento di alcune patologie non infettive in corso di infezione da HIV, in quanto esse 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 la storia naturale è da attribuirsi a una complessa interazione ospite-farmaco-infezione da HIV [1]. Pur essendo la qualità dell'evidenza raramente supportata da studi randomizzati, 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. Infatti, 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 -6].

Patogenesi

E' dovuta all'interazione dei seguenti fattori di rischio:

FATTORE DI RISCHIO	ASSOCIAZIONE AL FATTORE
Ospite (fattori genetici e stili di vita)	Il riconoscimento e la correzione dei fattori ambientali che condizionano gli stili di vita (fumo, dieta e attività fisica) rappresentano gli interventi più efficaci per la prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive.
Virus (per azione diretta legata alla replicazione virale ovvero azione indiretta legata allo stato di immunodeficit o immunoattivazione)	<ul style="list-style-type: none"> • La malattia da HIV si caratterizza per uno stato di infiammazione sistemica e tissutale in grado di accelerare i meccanismi di senescenza cellulare e d'organo. • Le coinfezioni associate all'infezione da HIV (virus epatitici, virus herpetici, ecc.) rappresentano un rischio additivo per patologia non infettiva. • Il controllo della replicazione virale di HIV non annulla l'eccesso di rischio associato alla patologia.
Farmaco (associazioni di farmaci antiretrovirali per tossicità legata al regime corrente o all'esposizione cumulativa)	La tossicità farmacologica può incrementare il livello di rischio per danno d'organo [7,8].

Inquadramento Clinico

Si attua attraverso la valutazione del rischio globale per patologia non infettiva associata all'infezione da HIV e si basa su livelli successivi che possono necessitare di un intervento multidisciplinare specialistico.

AZIONI SEQUENZIALI	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
1. Individuazione dei fattori di rischio classici per singola patologia non infettiva	HIV rappresenta un fattore di rischio indipendente da quelli classici, per danno d'organo e insufficienza d'organo terminale.	[AIII]	[9]
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.	[AIII]	[10,11]
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 <i>rischio aumentato</i> (vari livelli) o <i>non aumentato</i> per patologia non infettiva.	[BIII]	[12,13]
	- Il percorso di valutazione di vulnerabilità individuale è particolarmente indicato nei pazienti stratificati come a <i>rischio intermedio</i> dagli algoritmi diagnostici.	[BIII]	
	- La valutazione di vulnerabilità individuale deriva dall'integrazione dei risultati di algoritmi diagnostici con informazioni derivanti da predittori del rischio alternativi o test diagnostici funzionali o strutturali di danno d'organo subclinico.	[AIII]	
	- La creazione di centri poli-specialistici dedicati alla valutazione delle patologie non infettive o al <i>paziente anziano</i> in corso di infezione da HIV facilita la presa in carico del paziente.	[AIII]	[4,5]

Principi di trattamento

Sono dovuti all'interazione dei seguenti fattori di rischio:

FATTORE DI RISCHIO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Terapia antiretrovirale	- Le interruzioni terapeutiche non sono strategie efficaci di prevenzione e trattamento delle patologie non infettive.	[A]	[2,14]
	- La prevenzione e il trattamento delle patologie non infettive può giovare di cambiamenti di terapia preventivi rispetto alla tossicità clinicamente manifesta.	[B]	[15,16]
Terapia complementare	Sovente l'uso di un approccio polifarmacologico è tale da comportare problematiche di aderenza, sia alla terapia antiretrovirale sia alle terapie complementari, oltre che interazioni complesse di farmacocinetica e farmacodinamica.	-	-

La prevenzione

Lo screening per patologie non infettive è parte integrante della valutazione infettivologica [AII] [7], deve essere periodico e comunque da ripetersi prima dell'inizio della terapia antiretrovirale o di qualsiasi decisione di cambiamento di strategia [AIII] [17,18].

ANAMNESI		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
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.	A ogni visita	
Stile di vita attuale e cattive abitudini per la salute: - Uso di sostanze psicotrope o stupefacenti (alcol, fumo, sostanze stupefacenti) - Dieta - Attività fisica	Ogni 6-12 mesi	Il danno tossico da alcol si esprime per un introito maggiore di 30 grammi al giorno nel maschio e 20 grammi nella femmina. Mezzo litro di vino: 50 grammi; Mezzo litro di birra: 20 grammi; Un digestivo e un grappino: 20 grammi.

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

ANTROPOMETRIA		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Misurazione indice di massa corporea e circonferenza vita.	Una volta l'anno	L'esame obiettivo per la lipodistrofia deve essere segmentale, utilizzando, dove possibile, griglie di valutazione dell'entità della lipoatrofia e della lipoipertrofia.
Valutazione clinica della lipodistrofia.	Una volta l'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 e guance.

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

SALUTE SESSUALE E RIPRODUTTIVA		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Anamnesi del vissuto sessuale: - Sesso sicuro - Disturbi sessuali - Counselling riproduttivo - Menopausa	Una volta l'anno	Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. E' consigliabile una valutazione ginecologica periodica.

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

MALATTIA CARDIOVASCOLARE		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio globale.	Una volta l'anno	Utilizzando algoritmi quali <i>Framingham risk score calculator</i> (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp o <i>DAD 5 Year Estimated Risk calculator</i> (www.cphiv.dk/tools.aspx).
Valutazione clinica individuale.	Una volta l'anno	Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40 anni. L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per pazienti in terapia con inibitori della proteasi (IP).

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

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

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

MALATTIA EPATICA		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio ALT/AST, GGT	Ogni 3-12 mesi	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci epatotossici.
Ecografia epatica in pazienti con transaminasi elevate.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci epatotossici.

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

MALATTIA RENALE		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Valutazione del rischio.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza se alto rischio/presenza di malattia cardiovascolare.
eGFR stimata con formula MDRD o Cockcroft-Gault o CKD-EPI.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici.
Esame urine.	Una volta l'anno	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici. Con proteinuria $\geq 1+$ e/o eGFR stimata < 60 ml/min, effettuare proteine/creatinina nelle urine. Nei pazienti che iniziano un regime contenente TDF la valutazione iniziale, comprendente fosfatemia sierica, va eseguita dopo 4 settimane e ogni 3-12 mesi successivamente. Nei pazienti in terapia con regimi comprendenti cobicistat, monitorare la fosfatemia nei pazienti a rischio di danno renale.

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

MALATTIA OSSEA		
VALUTAZIONE (*)	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON cART	COMMENTI
Misurazione dell'altezza.	Ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 3 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale [8,19].
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi.	Ogni 2 anni (se > 50 anni, 1 volta l'anno)	Fattori di rischio maggiori: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza bianca, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi (5 mg o più di prednisolone o dosi equivalenti di altro steroide).
Stima del rischio di frattura nei soggetti di età > 40 anni.	Una volta l'anno	Utilizzando algoritmi quali FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp).
Dosaggio Vitamina D.	-	- Annuale, preferenzialmente in inverno e primavera, se presenti fattori di rischio maggiori o malattie predisponenti per osteoporosi (insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, iperparatiroidismo, ecc.). - Opzionale, se si esegue supplementazione nutrizionale [20-22].
Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 marker di riassorbimento e 1 marker di deposito) e PTH.	Una volta l'anno	[23,24]
DXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogati di densitometria (da non effettuarsi alla diagnosi di HIV).	Ogni 2 anni	La DXA è indicata quando sono presenti, oltre ad HIV, almeno 2 dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi. Inoltre, ha in vantaggio di poter dare misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia.

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

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte per eventi non-AIDS nella popolazione con infezione da HIV [1] [All].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	
Individuazione dei fattori di rischio	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, HDL, LDL, dislipidemia famigliare, pressione sanguigna, fumo e diabete. Occorre aggiornare annualmente le informazioni relative ai fattori di rischio modificabili per discutere con il paziente opportuni strumenti di prevenzione comportamentale e farmacologica e aggiornare la stima del rischio globale.	[All]	[1]	
	HIV è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per l'impatto che esso determina sullo stato metabolico e pro-infiammatorio. La cART riducendo la viremia plasmatica di HIV attenua l'impatto infiammatorio del virus.	[All]	[2]	
Stima del rischio	L'algoritmo di Framingham stima il rischio di infarto o il rischio di evento cardiovascolare a 10 anni, (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici. Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40.	[All]	[3-5]	
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio cardiovascolare a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. In conformità con i risultati di questo studio, lo strumento contempla oltre ai predittori di rischio classici, l'esposizione corrente a indinavir, lopinavir ed abacavir (www.cphiv.dk/tools.aspx).	[BII]	[6]	
	L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per lo studio della conduzione nei pazienti in terapia con inibitori della proteasi (IP).	[All]	[7, 8]	
Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi)	<i>Biomarkers:</i> ipertrigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, VCAM, vWF, ADMA), di coagulazione (fibrinogeno, D-dimero), omocisteina, di attivazione immunologica (linfociti CD8+CD38+). Tali marcatori sono al momento da riservarsi in ambito di ricerca.	[BII]	[9]	
	<i>Markers</i> di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici).	Test diagnostici di danno funzionale: - Velocità di polso; - Test endoteliale flusso mediato; - Indice pressorio caviglia braccio.	[BIII] [BIII] [BII]	[10, 11]
		Test diagnostici di danno strutturale: - Spessore medio intimale; - Calcio coronarico; Questi ultimi in particolare hanno dimostrato di essere in grado di predire gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dai fattori di rischio classici, pertanto possono essere utilizzati per riclassificare il rischio cardiovascolare intermedio.	[BII] [BII]	[12]

Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [13-15].

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente.		[AII]	[16]
	L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare.		[AII]	[17]
Scelta della terapia cART	Pazienti naïves	L'incremento del rischio attribuibile alla terapia antiretrovirale è modesto e in grado di estrinsecarsi dal punto di vista clinico solamente nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare globale. Per questi farmaci il rischio cardiovascolare appare in parte indipendente dal loro impatto metabolico. In pazienti con elevato rischio cardiovascolare (Framingham > 20%), l'uso di farmaci, il cui utilizzo è stato associato ad un più elevato rischio di eventi cardiovascolari (LPV/r, ABC), andrebbe riservato a coloro che non hanno alternative.	[BII]	[6]
	Switch in pazienti già in trattamento	Le indicazioni di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare.	[BII]	[18]
		Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica.	[AII]	[19]
		Il razionale sotteso allo <i>switch</i> terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia, alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono: 1. Sostituzione di IP/r con NNRTI (RPV, ETV, NVP) o con IP (con o senza booster di RTV), ma con minor impatto metabolico (ATZ, SQV, DRV) o con RAL; 2. Sostituzione di d4T o ZDV o ABC con TDF o con regimi non includenti NRTI; 3. Sostituzione a regimi contenenti NVP mirati all'aumento della colesterolemia HDL.	[A]	[20,21]
		La sostituzione dei farmaci antiretrovirali, come strategia di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, deve essere contestualizzata agli interventi sugli stili di vita volti alla diminuzione dei fattori di rischio classici e va soppesata caso per caso valutando i rischi e i benefici di ogni proposta alternativa.	[BII]	
		Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e predire la comparsa del diabete.	[BII]	[24]
Terapie complementari	I fattori di rischio cardiovascolare classici, l'ipertensione in particolare, contribuiscono all'evento cardiovascolare in maniera più significativa rispetto alla popolazione generale. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, antiaggregante, antidiabetica e ipolipemizzante. I principi di trattamento di queste condizioni morbose sono analoghi a quelli della popolazione generale e devono tenere in attenta considerazione l'età del soggetto, le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, la necessità di un intervento più aggressivo per raggiungere i livelli soglia individuati.		[AII]	
	L'intervento su più fattori di rischio contemporaneamente ha un effetto moltiplicativo sulla riduzione del rischio cardiovascolare globale.		[AII]	
	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con infezione da HIV, le statine sono in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e globale. In considerazione del loro effetto pleiotropo sul livello di infiammazione, l'infezione da HIV può essere considerata una indicazione allargata il cui beneficio va bilanciato rispetto ai rischi potenziali di tossicità a lungo termine, ai rischi legati alla polifarmacia e alle interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali.			[25,26]

LIPODISTROFIA

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

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio comuni per lipodistrofia sono il sesso maschile, il basso nadir e lo scarso recupero immunologico, l'esposizione cumulativa ai farmaci antiretrovirali.	[AII]	[1]
	Lipoatrofia si associa all'uso degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare agli analoghi timidinici.	[AII]	[2,3]
	Lipoipertrofia si associa a elevato BMI o a incremento del peso corporeo in corso di terapia antiretrovirale e testimonia le modifiche antropometriche associate al fenomeno di invecchiamento.	[AII]	[3,4]
Stima del rischio	A tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della ridistribuzione del tessuto adiposo.	[BII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA, attraverso la valutazione della percentuale di tessuto adiposo delle gambe e la TC addome per la misurazione della quantità di grasso sottocutaneo, ovvero la valutazione ecografica, laddove disponibili, rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno lipodistrofico.	[BII]	

Gestione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Lipoatrofia			
Prevenzione	Evitare l'uso di stavudina (d4T) e di zidovudina (ZDV, AZT), o cambiarli preventivamente.	[AII]	[3,5]
	Atazanavir, darunavir, raltegravir, gli inibitori dell'integrasi e maraviroc non sono stati associati a un aumentato rischio di lipoatrofia.	[BII]	[6]
Trattamento	Le sostituzioni degli analoghi nucleosidici con farmaci alternativi determina un recupero parziale del grasso sottocutaneo potendo determinare un aumento del grasso totale degli arti. Tale recupero è osservato anche nei regimi non includenti NRTI.	[A]	[7-9]
	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, 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]	[10]
	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). I <i>filler</i> sintetici riassorbibili sono da preferirsi perché meno gravati da complicanze nel lungo periodo. L'uso di <i>filler</i> sintetici è sconsigliato nel trattamento della lipoatrofia in sedi diverse dal volto.	[BI]	[10]
Lipoipertrofia			
Prevenzione	Il fenotipo lipodistrofico di tipo misto o da accumulo centrale è associato a un aumento della mortalità globale e al rischio di eventi cardiovascolari.	[BII]	[10]
	Interventi di tipo nutrizionale (per la correzione del sovrappeso o dell'obesità) in associazione con attività fisica di tipo aerobico hanno dimostrato un beneficio nel ridurre il grasso viscerale.	[BII]	[11]
	Nei pazienti naïve che iniziano la terapia antiretrovirale con ATV/r si è osservato un incremento di grasso viscerale maggiore rispetto ai trattati con EFV. In tale studio tuttavia l'incremento si verificava limitatamente ai soggetti con basso BMI pre-trattamento configurando un fenomeno definito "ritorno allo stato di salute".	[BII]	[12]
	Evitare l'uso di Fluticasone (e altro corticosteroidi inalatori) in associazione IP/r per il rischio di Sindrome di Cushing o osteonecrosi asettica.	[BII]	
Trattamento	Una dieta corretta e l'attività fisica possono contrastare l'accumulo di grasso viscerale e determinare un miglioramento della sensibilità insulinica e dei lipidi nel sangue, soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia. Tali interventi possono però peggiorare la lipoatrofia del grasso sottocutaneo.	[BII]	[6]
	Non esistono interventi di switch di terapia antiretrovirale di provata efficacia per il trattamento della lipoipertrofia.	[BII]	[6]
	Gli interventi chirurgici per la correzione della lipoipertrofia possono essere presi in considerazione per la rimozione di lipomi localizzati e per la correzione della gobba di bufalo anche se la durata dell'effetto è variabile.	-	[13]

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] [1,2]

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale: in questi casi è opportuno considerare l'esecuzione di un Rx morfometrico del rachide dorsale in proiezione laterale.	[BIII]	[3]
	I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, ipertiroidismo, familiarità per fratture di femore, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà/immobilizzazione protratta, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza caucasica, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi (5 mg/die prednisone equivalenti) per via sistemica per > 3 mesi.	[A]	[4]
	In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera. Poiché in alcuni casi (specie nei soggetti con livelli di 25-OH vitamina D molto bassi) la comune supplementazione standard può non essere in grado di far raggiungere livelli plasmatici ottimali, sarebbe opportuno controllarli dopo 6 mesi dall'inizio della supplementazione.	[BII]	[5-7, 21]
	L'iperparatiroidismo secondario è una condizione frequente nei pazienti HIV-positivi, è spesso legato ad un quadro di ipovitaminosi D e determina un aumento del turn-over osseo. Utile è la sua determinazione associata al dosaggio della 25-OH Vitamina D.	[BII]	[8,9]
	Una corretta valutazione dell'osso dovrebbe comprendere lo studio degli indici del metabolismo minerale, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria.	[A]	[10,11]
Stima del rischio	In tutti i pazienti di età > 40 anni è indicato stimare il rischio di frattura a 10 anni utilizzando l'algoritmo FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). L'algoritmo è indicato solo per pazienti di età > 40 anni, può sottovalutare il rischio nei soggetti con HIV, e occorre inserire l'HIV come causa secondaria di osteoporosi.	[AII]	[12,13]
	L'esame ecografico del calcagno (QUS calcaneare) ha un valore predittivo del rischio di frattura sovrapponibile a quello della DXA. Inoltre, nelle donne in menopausa, è in grado di individuare meglio i pazienti da inviare ad esame DXA.	[AII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	La DXA è il <i>golden-standard</i> per lo studio della densità minerale ossea e il più importante fattore di rischio indipendente per frattura; 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 premenopausa e gli uomini < 50 anni d'età. Nel <i>follow-up</i> va ripetuta mediamente ogni 18-24 mesi, schedulandola in base al referto ottenuto.	[AII]	[14-16]
	I marcatori di riassorbimento osseo possono essere utili nel predire il rischio di frattura, integrano il dato densitometrico, e nel follow-up possono dare informazioni sulla variazione di attività dell'unità di rimodellamento osseo già dopo 3-6 mesi.	[B]	[16]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Gli stili di vita utili nella prevenzione dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 gr con la dieta e Vitamina D 800 UI/die, prevenzione del dimagrimento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol.	[A]	[17]
Terapia antiretrovirale	La replicazione virale "per se" è fattore indipendente di perdita di BMD.	[A]	[1]
	Tutti i farmaci antiretrovirali, anche se in diversa misura, possono avere un impatto sul metabolismo osseo.	[A]	[1]
	Nell'ottica di un contenimento della tossicità ossea dei farmaci antiretrovirali, la correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD assume un ruolo fondamentale.	[BIII]	
	La tossicità ossea di tenofovir eccede quella degli altri antiretrovirali, si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati. In caso di perdita di BMD, dopo aver considerato tutte le cause di osteoporosi secondaria, essere intervenuti su quelle modificabili, ed in presenza di alternative efficaci, considerare la possibilità di un intervento sui componenti del regime in uso.	[B]	[18, 19]
	Anche se non esistono dati definitivi sugli interventi di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale nella prevenzione o nel trattamento della osteoporosi nei pazienti con infezione da HIV, dati preliminari indicano la possibile reversibilità, almeno parziale, del danno osseo.	[BIII]	[20]
Terapie complementari	Correggere sempre l'eventuale ipovitaminosi D se il valore riscontrato risulta inferiore a 75 nmol/l o a 30 ng/ml.	[A]	
	La correzione dell'ipovitaminosi D deve essere effettuata con colecalciferolo: se non è possibile dosare i livelli di 25-OH vitamina D, due boli consecutivi per os da 300.000 UI ciascuno, preferenzialmente in inverno o in primavera, seguiti da una dose di mantenimento di colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. Ove possibile, ricontrollare i livelli di 25-OH vitamina D dopo 6 mesi dalla supplementazione per verificare il raggiungimento dei livelli ottimali.	[AIII]	
	Intervenire sulla dieta o integrare con Sali di calcio in caso di introito alimentare dello stesso inferiore ad 1 gr/die.	[AIII]	

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] [1,2]

Individuazione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I principali fattori di rischio riconosciuti per patologia renale sono: la presenza di ipertensione, diabete, patologia cardiovascolare, familiarità, coinfezione epatica, 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]	[1,2]
Stima del rischio	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. La formula di <i>Cockcroft e Gault</i> e l' <i>equazione del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study</i> hanno evidenziato diversi limiti: il primo algoritmo principalmente sovrastima il filtrato glomerulare, mentre il secondo sottostima il filtrato glomerulare per valori alti. Una terza equazione è stata studiata dalla <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)</i> per superare entrambi questi limiti e può essere anch'essa utilizzata se è possibile effettuare la misurazione della creatinemia con metodo Roche enzimatico o con standardizzazione verso calibratore tracciabile IDMS.	[A]	[3-8]
	Il calcolo della <i>clearance</i> 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 da preferire all'utilizzo delle formule <i>Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)</i> , <i>Cockcroft-Gault (CG)</i> , <i>CKD-EPI</i> . Al fine di eliminare l'effetto di una raccolta inaccurata delle urine tutti i parametri testati possono essere espressi come rapporto verso la creatinina urinaria.	[AII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. Nel danno tubulare è possibile riscontrare la presenza di proteinuria tubulare, in cui l'albumina non sia la principale proteina urinaria. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare di per sé.	[AII]	[9,10,11]
	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

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	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]	
Terapia antiretrovirale	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 HCO ₃ basso nel sangue e urine alcaline) e l'aumento della creatinina. In caso di Sindrome di Fanconi è obbligatoria la sospensione di tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtrato glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario.	[AII]	[12,13]
	Nei pazienti con regimi comprendenti tenofovir, soprattutto se associato a IP/r, rivalutare la terapia in corso se il filtrato glomerulare è < 60 mL/min o in caso di rapido declino dello stesso, tenendo conto della possibile non completa reversibilità del danno renale una volta instauratosi. Adottare comunque un principio di cautela nella prescrizione di TDF nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.	[BII]	[14,15]
In caso di Cobicistat e Dolutegravir (non ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA)	Riducono la secrezione tubulare di creatinina (inibendo diverse proteine di trasporto sul tubulo prossimale), generando una riduzione del valore di (eGFR _{creat}) non necessariamente associato a un peggioramento della funzione glomerulare. Anche Rilpivirina, in misura minore, condivide questo meccanismo.	[A]	
	L'effetto di questi farmaci su eGFR _{creat} compare entro le prime 2-4 settimane di trattamento, rimane stabile nel tempo e reverte con la sospensione del farmaco. Pertanto occorre considerare un nuovo setpoint di eGFR dopo 1 mese dall'inizio del trattamento.	[A]	
	Il monitoraggio di eGFR con formule affidabili come il CKD-EPI _{creat} è ancora raccomandato anche nei pazienti trattati con questi farmaci, ma è necessario conoscere le modificazioni di questo parametro nel tempo. I pazienti andranno monitorati mensilmente per i primi tre mesi e, successivamente, ogni quattro mesi. Un calo dell'eGFR _{creat} maggiore del 25% o insorgenza <i>de novo</i> di segni di disfunzione tubulare necessiterà di una valutazione nefrologica.	[BIII]	

	Per monitorare la funzionalità tubulare, andrà ricercata la presenza di proteinuria: una proteinuria patologica andrebbe confermata con lo studio della proteinuria quantitativa su urine spot del mattino (proteinuria totale/creatinuria = PCR e albuminuria/creatinuria = ACR), poiché il rapporto tra ACR e PCR può discriminare tra proteinuria glomerulare e tubulare. Altri segni di disfunzione tubulare possono essere ipofosfatemia, iperfosfatemia, iperuricemia, glicosuria normoglicemica.	[BIII]	[16]
	Nei pazienti naive con ClCr < 70 ml/min è opportuno prendere in considerazione regimi alternativi a EVG//COBI/FTC/TDF. Tale combinazione andrà inoltre sospesa nei pazienti che presentino un calo della ClCr al di sotto di 50 ml/min dopo l'inizio della terapia.	[BI]	
In caso di insufficienza renale	Occorre intensificare i controlli se il GFR sia al di sotto di 60 mL/min.	[BIII]	[17]
	Occorre attivarsi ogniqualvolta il GFR sia al di sotto dei 60 mL/min e/o in caso di riscontro di proteinuria/microematuria. In questi casi è indicato ripetere il <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.	[AIII]	[18,19]

MALATTIA EPATICA

I pazienti che assumono terapia antiretrovirale presentano spesso durante il trattamento un incremento delle transaminasi che può essere espressione di danno epatico [1]. In molti casi tale rialzo non è espressione di un danno iatrogeno, ma è legato alla presenza di coinfezione con i virus HBV, HCV e HEV. In caso di presenza di coinfezione con il virus dell'epatite C valutare la possibilità di trattare tale condizione: la guarigione dalla epatite C riduce il rischio di manifestare "Drug-induced liver injury" (DILI) [AII] [2]. Altre volte l'alterazione delle transaminasi è da riferirsi ad un abuso di sostanze alcoliche o all'assunzione di altri farmaci potenzialmente epatotossici. Recenti dati hanno evidenziato come l'utilizzo di alcol e l'infezione da HIV hanno bersagli comuni che contribuiscono alla progressione della malattia epatica [3].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicato uno screening epatologico che comprende lo studio per coinfezioni virali (virus epatotropi ed erpetici), un'indagine circa l'uso di alcol o di farmaci epatotossici, l'epatosteatosi (NAFLD) o la steatosi associata a HCV (soprattutto genotipo), la steatoepatite (NASH), l'emosiderosi e cause non epatiche di rialzo delle transaminasi (malattia celiaca, miopatia, ipertensione portale, malattie autoimmuni) malattie rare ereditarie.	[AII]	
	Identificare i pazienti con <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD) è importante in quanto tale condizione può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita <i>Non Alcoholic Steato-Hepatitis</i> (NASH), fino alla fibrosi; la NAFDL può, inoltre, indurre alterazioni metaboliche che favoriscono l'aterosclerosi.	[AII]	[4,5]
Stima del rischio	In tutti i pazienti con ipertransaminasemia è indicata una valutazione ecografica.	[BIII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	Nei pazienti con alterazioni metaboliche o obesi eseguire un'ecografia per valutare la presenza di NAFLD. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) possono essere utilizzate come approfondimento diagnostico in casi selezionati.	[AII]	[6]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Modificare i fattori predisponenti di NAFLD quali iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale, abitudini alimentari non corrette e vita sedentaria può ridurre l'evoluzione della epatopatia e prevenire l'epatotossicità da farmaci. 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. Valutare strategie per ridurre il consumo di alcol.	[CIII]	[7]
	Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) di prima generazione rappresentano la classe di farmaci a maggior potenziale epatotossico anche se studi a lungo termine hanno ridimensionato l'entità e la severità del fenomeno; nevirapina può indurre danno epatico anche attraverso un meccanismo di ipersensibilità.	[BII]	[8-12]
	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	[BII]	

Terapia antiretrovirale	ogni tre mesi.		
	L'esposizione cumulativa a inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), in particolare didanosina e stavudina, è associata alla insorgenza di NAFLD.	[BIII]	[13]
	L'esposizione cumulativa ad alcuni farmaci antiretrovirali, in particolare didanosina, è associata all'insorgenza di ipertensione portale non cirrotica.	[BIII]	[14]
	Dal momento che il danno epatico, soprattutto se legato a tossicità mitocondriale, può evolvere in modo silente, è opportuno valutare la possibilità di sostituire NRTI di vecchia generazione se presenti nella terapia in corso.	[BIII]	
	Nel paziente sintomatico, con un quadro clinico di epatite o con un concomitante rialzo della bilirubina, sospendere immediatamente ogni trattamento in corso. Alla normalizzazione del quadro, considerare l'uso di farmaci antiretrovirali caratterizzati da bassa tossicità epatica.	[BIII]	
	Nel paziente asintomatico, considerare la sospensione del farmaco in presenza di un aumento delle transaminasi di 5-10 volte il livello di normalità.	[AIII]	[15]
	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]	[10]
	Nei pazienti affetti da NAFLD o che presentano fattori predisponenti di NAFLD considerare l'utilizzo di farmaci a minor impatto sul profilo metabolico.	[CIII]	[16]

DEFICIT DI VITAMINA D

L'insufficienza di vitamina D nei pazienti con infezione da HIV ha una prevalenza fino all'80% nelle coorti osservazionali. Tale deficit ormonale è sicuramente associato ad un aumentato rischio di osteoporosi [A], e con buona probabilità anche a diabete mellito, mortalità, eventi AIDS correlati, allo spessore intima-media carotidea, all'immunoricostruzione, e alla stenosi coronarica silente [BII] [1,2]. Il valore plasmatico ottimale di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] è ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l). In base a tale valore si definisce "Deficienza" se i valori di vitamina D <10 ng/ml (<25 nmol/l); "Insufficienza" se i valori di vitamina D fra 10 e 30 ng/ml (25-75 nmol/l) [AII].

Individuazione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio associati a bassi livelli di vitamina D sono l'appartenenza alla razza nera, la scarsa esposizione al sole, il malassorbimento intestinale, l'obesità, l'insufficienza renale cronica e l'esposizione ad alcuni agenti antiretrovirali. Il ruolo della terapia antiretrovirale in toto o di alcuni specifici farmaci antiretrovirali non è completamente chiarito.	[AII]	[3-6]
Stima del rischio	Prendere in considerazione la valutazione delle concentrazioni plasmatiche di vitamina D ematiche alla diagnosi di infezione da HIV, prima dell'inizio della terapia antiretrovirale e annualmente se il paziente presenta i fattori di rischio sopraelencati. Data la variazione stagionale dei livelli plasmatici di vitamina D, il dosaggio è da eseguirsi prevalentemente nella stagione invernale e primaverile.	[AIII]	
	I livelli plasmatici di vitamina D sono parte fondamentale del percorso diagnostico per osteomalacia/osteoporosi e nei pazienti con insufficienza renale cronica.	[AIII]	
Valutazione individuale di vulnerabilità	Quando è presente insufficienza di vitamina D può essere utile un approfondimento diagnostico comprendente il dosaggio di paratormone (PTH), calcio, fosforo e fosfatasi alcalina.	[BII]	[7]

Gestione del paziente a rischio elevato

PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	La supplementazione con colecalciferolo è indicata quando il livello plasmatico di 25(OH)D è minore di 30 ng/ml (75 nmol/l).	[B]	[8]
	Alcuni esperti suggeriscono la supplementazione nutrizionale in tutti i soggetti con infezione da HIV, senza necessità di eseguire la valutazione dei livelli plasmatici.	[B]	
	Quando è presente deficienza di vitamina D è consigliato eseguire un carico iniziale poi una terapia di mantenimento. Quando è presente insufficienza di vitamina D è consigliato, in base al valore riscontrato, valutare se sia sufficiente unicamente eseguire una terapia di mantenimento. Nonostante siano stati proposti vari regimi terapeutici, la dose di carico può essere eseguita con due boli consecutivi di colecalciferolo per os da 300.000 UI e la dose di mantenimento con colecalciferolo per os pari a 7000 UI ogni sette giorni. Poiché in alcuni casi (specie nei soggetti con livelli di 25-OH vitamina D molto bassi) la comune supplementazione standard può non essere in grado di far raggiungere livelli plasmatici ottimali, se possibile è opportuno riverificare i livelli plasmatici dopo 6 mesi dalla supplementazione.	[AIII]	[9]

Interventi	Nei soggetti avitaminosici giovani si consiglia di eseguire la dose di carico somministrando due dosi da 300.000 UI a distanza di qualche giorno l'una dall'altra, seguite da un'ulteriore dose da 300.000 dopo circa un mese, per poi proseguire con il mantenimento standard (7000 UI/settimana).		
	In caso di basso introito di calcio con la dieta è indicata una supplementazione nutrizionale dello stesso, possibilmente intervenendo sulla dieta o, ove non possibile, mediante una integrazione esterna.	[AIII]	[10]
	L'ipofosforemia può essere associata alla terapia con Tenofovir, specie se associato a IP/r. Questa perdita di fosforo legata a un danno del tubulo prossimale può essere indipendente dai bassi livelli di vitamina D. Una combinazione di bassi livelli di calcio e fosforo e di livelli ematici di fosfatasi alcalina moderatamente elevati può indicare una deficienza di vitamina D, più o meno associata ad osteomalacia.	[BI]	[5,11,12]
	La supplementazione nutrizionale di vitamina D è stata associata a una diminuzione dell'incidenza di diabete mellito.	[BIII]	[13,14]

VALORE BASALE DI 25(OH)D	DOSE TERAPEUTICA CUMULATIVA	DOSE SETTIMANALE DI MANTENIMENTO
<10 mg/mL o 25 nmol/l	1.000.000 UI	14000 UI
10-20 mg/mL o 25-50 nmol/l	600.000 UI	7000 UI
20-30 mg/mL o 50-75 nmol/l	300.000 UI	5600 UI

DISFUNZIONI SESSUALI

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

STEP 1	Anamnesi del vissuto sessuale	Screening per maschi (m) e femmine (f) HIV+:	<ul style="list-style-type: none"> - Quanto sei soddisfatto/a della tua attività sessuale? - Hai avuto disturbi sessuali? - Fai prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale? - Utilizzi contraccettivi? - Pensi di farti una famiglia? 	
STEP 2	In presenza di disturbi sessuali	Qual'è l'esatta natura del problema? In quale fase/i del rapporto sessuale si manifesta il problema ?	<p>1. Desiderio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calo del desiderio sessuale (libido) - Discrepanza del desiderio rispetto al partner - Avversione sessuale <p>2. Eccitazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assenza di eccitazione sessuale - Difficoltà/incapacità a raggiungere o sostenere un'erezione sufficiente da consentire il rapporto sessuale (M) – Disfunzione erettile - Problemi nell'erezione notturna (mancante o ridotta) (M) - Difficoltà nella lubrificazione vaginale (F) - Difficoltà nel mantenere l'eccitazione <p>3. Orgasmo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eiaculazione precoce - Difficoltà/impossibilità nel raggiungere l'orgasmo <p>4. Dolore</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolori durante l'attività sessuale - Vaginismo/dispareunia - Perdita del desiderio e della soddisfazione sessuale 	Gli aspetti disfunzionali della sessualità possono essere valutati tramite questionari autosomministrati. Un questionario validato nei maschi è l' International Index of erectile function (IIEF-15); nelle femmine il Female sexual function index (FSFI)
STEP 3	Identificare le cause	Problemi psicologici e sociali	Stigma, alterazione dell'immagine corporea, depressione, ...	Consultare: psicologo
	Comorbidità correlate?	Problemi relazionali	Paura di infettare il partner HIV negativo, ...	
	Farmaci, sostanze stupefacenti, stile di vita correlati?	Comorbidità Farmaci e stile di vita	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentato rischio cardiovascolare, patologie vascolari - Se è presente una risposta sessuale completa con un altro partner, con la masturbazione o notturna, non ci sono fattori organici coinvolti - Farmaci associati con DS: psicotropi (antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, benzodiazepine), ipolipemizzanti (statine, fibrati), antipertensivi (ACE-inibitori, betabloccanti, alfabloccanti), altri (omeprazolo, spironolattone, metoclopramide, finasteride, cimetidina) - L'associazione tra farmaci antiretrovirali e DS è controversa e non sono documentati benefici dallo switch 	Consultare: urologo, andrologo, cardiologo Consultare: farmacologo clinico

	Segni di ipogonadismo nei M		Ipogonadismo nei M Se uno di questi segni/sintomi è presente, dosare testosterone totale al mattino, LH/FSH, prolattina	Segni/sintomi da ridotti livelli di testosterone: - Ridotta eccitazione sessuale - Ridotta frequenza di pensieri e fantasie sessuali - Riduzione/assenza di erezioni notturne - Diminuita sensibilità nell'area genitale - Perdita di vitalità - Stanchezza - Ipotonia/ipotrofia muscolare - Sintomi di depressione	Consultare: endocrinologo
--	------------------------------------	--	--	---	---------------------------

Trattamento dei disturbi sessuali nei maschi con infezione da HIV

TRATTAMENTO DELLA DISFUNZIONE ERETTILE	TRATTAMENTO DELL'EIACULAZIONE PRECOCE
<p>Si basa principalmente sugli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-Is), tra cui sildenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) and vardenafil (Levitra®) [1,2]. I dosaggi iniziali raccomandati nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con inibitori della proteasi o con elvitegravir sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sildenafil 25 mg ogni 48 ore - Tadalafil 5 mg come dose iniziale (con un dosaggio non superiore a 10mg in 72 ore) - Vardenafil 2.5 mg come dose massima in 72 ore <p>Dosaggi iniziali più elevati di PDE5-Is di quelli generalmente raccomandati possono essere necessari per i pazienti che assumono etravirina, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa [3]. I tre farmaci sono assunti al bisogno (mezz'ora prima dell'inizio del rapporto sessuale); per tadalafil, nei pazienti che rispondono a una somministrazione al bisogno e che prevedono un uso frequente del farmaco (ad esempio, almeno due volte a settimana), potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi del farmaco [1]. La scelta del trattamento si basa sulla preferenza personale e sull'esperienza clinica.</p>	<p>Farmaci quali inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), antidepressivi triciclici, clomipramina, e anestetici topici sono la base del trattamento dell'eiaculazione precoce, ma possono essere utili anche terapie comportamentali e counselling psico-sessuale.</p> <p>Va ricordato che i livelli di clomipramina (e altri antidepressivi triciclici) possono aumentare con gli inibitori della proteasi o con elvitegravir per cui devono essere utilizzati i dosaggi più bassi possibili [1,2]</p> <p>Dapoxetina, un potente SSRI a breve durata, è il solo farmaco approvato in Europa per il trattamento dell'eiaculazione precoce (da assumere al bisogno) [1]. La frequenza di dosaggio massimo raccomandato è di una volta ogni 24 ore. Valutare i rischi e i benefici riportati dal paziente in seguito all'assunzione del farmaco dopo le prime quattro settimane di trattamento (o dopo 6 dosi) per decidere se è opportuno continuare il trattamento.</p>

Trattamento dei disturbi sessuali nelle donne con infezione da HIV

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

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

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

Disturbi cognitivi

I disturbi neurocognitivi nei pazienti con infezione da HIV sono imputabili a un danno di HIV al sistema nervoso centrale (SNC) - in tal caso definiti come *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) - riconducibili ad altre cause, o al sovrapporsi di entrambe le situazioni. Tali disturbi possono essere identificati attraverso i test neurocognitivi (alterazione in almeno due aree cognitive), e classificati in deficit asintomatico (*asymptomatic neurocognitive impairment*, ANI), disturbo lieve (*mild neurocognitive disorder*, MND) o demenza (*HIV-associated dementia*, HAD) in base al grado di interferenza con la vita quotidiana (rispettivamente nessuna, lieve o grave)[2]. L'incidenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione mentre MND e ANI interessano il 25-50% dei pazienti.

Esistono alcune condizioni/comorbidità che si associano ad alterazioni cognitive e che possono essere fattori confondenti per la diagnosi di HAND: depressione, disturbi d'ansia, psicosi e altre patologie psichiatriche, uso attuale o pregresso di sostanze psicoattive/psicotrope (cocaina, metanfetamine, oppioidi), abuso di psicofarmaci, etilismo, demenze vascolari malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative, infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti, encefalopatie dismetaboliche, cirrosi epatica, coinfezione con HCV, traumi cranici o altre patologie neurologiche.

Inoltre, sono state identificate alcune condizioni associate a HAND [2-4]:

- Nadir di CD4+ < 200 cellule/ μ L;
- Età superiore ai 50 anni;
- Fattori di rischio cardiovascolare e/o alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico;
- Coinfezione con HCV;
- Replicazione plasmatica di HIV;
- Escape virale liquorale (carica virale rilevabile con carica virale plasmatica soppressa o carica virale liquorale di un logaritmo superiore a quella plasmatica).

Disturbi psichiatrici

I disturbi psichiatrici vengono riscontrati in circa la metà dei pazienti con infezione da HIV. Le principali manifestazioni sono rappresentati dalla depressione, dall'ansia e da disturbi psicotici [5]. Tali disturbi sono rilevanti, oltre che per se, per il loro effetto confondente nella diagnosi di HAND. La depressione e l'ansia sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione e concentrazione e disturbi della memoria (prevalenti nella depressione), e con disturbi della vigilanza, irrequietezza o irritabilità (prevalenti nell'ansia). Nella gestione dei pazienti con disturbi psichiatrici, va tenuto delle possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci a uso psichiatrico o neurologico, che possono compromettere l'efficacia di entrambe le terapie o aumentarne gli effetti collaterali. In proposito, si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni. Inoltre, l'uso di neurolettici è fortemente associata allo sviluppo di sindrome metabolica [6], per cui si raccomandano, nei pazienti in terapia neurolettica, modificazioni dello stile di vita e, se necessario, l'utilizzo di farmaci antilipemizzanti [AII].

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

Tabella 1 - Diagnosi di HAND

ESAME/I	POPOLAZIONE TARGET	OBIETTIVO/I	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Test di screening per problemi cognitivi*	Tutti	Selezione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi.	[AIII]	[8-10]
Test di screening per problemi psichiatrici**	Tutti	Selezione pazienti con possibili disturbi psichiatrici.	[AIII]	[11-13]
Esame Neuropsicologico	Pazienti con anamnesi di disturbi cognitivi o	Identificazione pazienti	[AII]	[14]

e questionario IADL***	test di screening per problemi cognitivi positivo.	con disturbi neurocognitivi. Diagnosi e classificazione di HAND (se escluse altre patologie).		
Valutazione psichiatrica	Pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici o test di screening per problemi psichiatrici positivo.	Diagnosi di disturbi psichiatrici. Funzionale alla diagnosi di esclusione di HAND.	[AIII]	[2]
Esame neurologico	Pazienti con problemi cognitivi sintomatici (possibile HAD o MND). Pazienti asintomatici (possibile ANI) con fattori di rischio per escape liquorale: - Nadir T CD4+ < 200 cellule/ μ L; - cART di lunga durata; - Storia di multi fallimento e/o multi resistenza e/o bassa aderenza a cART.	Diagnosi di escape liquorale. Funzionale alla diagnosi di esclusione di HAND.	[AII]	[3,4]
Risonanza magnetica encefalica con mezzo di contrasto				
Esame del liquor****				
<p>* Si consiglia test delle 3 domande [8]. Considerare l'International HIV Dementia Scale (IHDS)[9], tenendo conto della bassa sensibilità di questo test nelle forme meno gravi [10].</p> <p>** Test consigliati: Patient Health Questionnaire Depression Scale (PHQ9)[11] e Generalized Anxiety Disorder (GAD) [12], oppure Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)[13].</p> <p>*** Esame neuropsicologico che comprenda le seguenti aree: fluenza verbale, funzioni esecutive, velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione/working memory, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva e abilità motorie [2]. Per verificare il grado di interferenza con la vita quotidiana si suggerisce di utilizzare la valutazione IADL (<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)[14].</p> <p>**** Esami su liquor per escludere patologie concomitanti; HIV-RNA per escludere escape liquorale, test delle resistenze genotipiche (GRT), e eventualmente del tropismo virale per eventuale ottimizzazione terapeutica [3,4].</p>				

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 e nel ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA e dei marcatori di immunoattivazione e di danno neuronale [15,16]. I farmaci antiretrovirali 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. È stato proposto, per definire l'efficacia di una cART nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS penetration-effectiveness score*)[17]. Questo score viene calcolato sommando i punteggi attribuiti ai singoli farmaci in base alla loro potenziale penetrazione-efficacia nel SNC. Gli studi che hanno valutato l'associazione tra *CPE score*, rilevazione di HIV-RNA nel liquor e miglioramento neurocognitivo nel tempo, non hanno portato a risultati convergenti. Per questo motivo il punteggio CPE composito non è uniformemente accettato come strumento di ottimizzazione della terapia. Tuttavia suggeriamo di considerare, in pazienti con diagnosi di HAD o MND, l'utilizzo di farmaci a elevata neuropenetrazione/neuroefficacia, quindi con punteggio 3 e 4 nella classificazione CPE.

Tabella 2 - Terapia e monitoraggio di HAND.

SCENARIO CLINICO	POSSIBILE BASI BIOLOGICHE	AZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Non in terapia cART: HAD o MND	Possibile infezione produttiva del SNC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cART: cART secondo GRT, in accordo con i principi generali di inizio terapia, ma utilizzando il maggior numero di farmaci a elevato CPE [10]. ▪ Monitoraggio: rivalutazione con test NP e, se indicati, RMN encefalo e puntura lombare a 6-12 mesi di distanza. 	[BIII]	[15,16]
In terapia cART con escape liquorale: HAD, MND o altri problemi neurologici	Infezione produttiva del SNC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cART: modificazione o potenziamento in base a GRT su liquor e precedenti test su plasma privilegiando farmaci a elevato CPE. ▪ Monitoraggio: rivalutazione con test NP, RMN encefalo e puntura lombare a 6-12 mesi di distanza. 	[AIII]	[3,4]

Si raccomanda scelta e gestione della cART in base alle linee guida generali in tutti gli altri casi (pazienti con ANI o neuroasintomatici; pazienti con HAD o MND in fallimento terapeutico o con replicazione soppressa nel liquor e nel plasma).

Trattamento dei disturbi psichiatrici

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

TUMORI

I tumori, sia diagnostici che non diagnostici per AIDS (NADCs), rappresentano oggi una delle principali cause di morte per il soggetto con infezione da HIV [1-8]. L'aumento della sopravvivenza, 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 neoplastico [9-20]. Il linfoma di Hodgkin, i tumori ano-genitali associati ad HPV (carcinoma dell'ano), l'epatocarcinoma, il carcinoma del polmone e i carcinomi cutanei non-melanoma, sono NADCs più frequenti nella popolazione HIV in corso di cART [4,10-16]. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori [15-20], compresi i NADCs [16-20], con un aumento del loro rischio, della loro aggressività biologica e della mortalità, che correla con l'entità del deficit immunitario stesso. La disponibilità di una terapia antiretrovirale efficace ha reso razionale la sua associazione con la terapia antitumorale, garantendo benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine [21-38]. Questa sezione mira a focalizzare solo su alcuni aspetti della complessa problematica oncologica, prevalentemente rivolti alla prevenzione e diagnosi precoce e ai principi generali su timing, criteri di scelta e gestione della terapia antiretrovirale nel paziente HIV con neoplasia. Tutti i soggetti devono essere regolarmente sottoposti a programmi di prevenzione (Tabella 1), ai programmi di screening raccomandati per la popolazione generale (Tabella 2) e a screening adattati o specifici per la popolazione HIV-positiva (Tabella 3).

Tabella 1 - Norme generali di prevenzione oncologica.

STRATEGIA DI PREVENZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Inizio precoce della terapia antiretrovirale*, le modificazioni dello stile di vita (interruzione del fumo ed astinenza da alcolici) e la terapia delle infezioni da HBV/HCV rappresentano i più importanti strumenti di prevenzione oncologica.	[A]	[15-20]
*I pazienti coinfecti con HPV e con nadir di T CD4+ < 200 cellule/μL e/o viremia HIV persistentemente elevata (>100.000 cp/mL), rimangono ad alto rischio di neoplasie anogenitali invasive da HPV, anche dopo il recupero viroimmunologico [18,20].		

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

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICHE SCREENING	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Mammella	Donne 50-70 aa(E) Donne>40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	[A]	[39,40]
Prostata	Uomini≥50 aa	Esame rettale + PSA test	Annuale	[A]	[39,40]
Colon-retto	Tutti, 50-75 aa (E) ≥ 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	[A]	[39,40]
E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane					

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

TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE SCREENING	TEMPISTICA SCREENING	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cervice uterina	Donne sessualmente attive ≥20 aa (E) ≥ 18 aa (A)	-PAP test convenzionale - PAP test su base liquida - Colposcopia	Annuale se 2 esami consecutivi neg Se Pap test patologico	[A]	[39-42]
Ano	-MSM; -Tutti con storia di condilomi ano- genitali; -Donne con istologia genitale patologica ∞∞∞∞∞∞∞∞ MSM*	-PAP test convenzionale - PAP test su base liquida Anoscopia ad alta risoluzione	*Annuale, se 2 esami consecutivi neg Se Pap test patologico	[AIII] [AII]	[41-46] [45,46]
Fegato	-HCV coinfecti con cirrosi; -Tutti HBV/HCV resistenti agli antivirali	Ecografia addome +/- α-fetoproteina	Ogni 6-12 mesi	[A]	[41,42,47-51]
Polmone	-Fumatori ≥ 30 pacchetti s./anno; -se ex-fumatori entro 15 anni dalla cessazione	TAC spirale a basso dosaggio	Annuale	[A]	[41,42,52,53]

	-Età ≥ 40 aa**				
Cute	-Pelle chiara; -Razza bianca non-ispánica	Esame della cute	Annuale	[AIII]	[41,42,54]

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

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

STRATEGIA TERAPEUTICA	POPOLAZIONE/PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<p>Strategia Generale L'inizio/continuazione della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato indipendentemente dai parametri viro-immunologici.</p> <p>La terapia antiretrovirale è raccomandata in concomitanza con la terapia antitumorale.</p> <p>La terapia antiretrovirale concomitante alla terapia antitumorale è sconsigliata in particolari sottogruppi di pazienti.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tumori AIDS e non-AIDS definiti - Spettanza di vita >1 mese - Linfomi - Sarcoma di Kaposi - Tumori solidi - Ridotta spettanza di vita - Ridotta riserva funzionale d'organo - Multiresistenza alla terapia antiretrovirale 	<p>[A] [AIII]</p> <p>[A] [A] [AII]</p> <p>[AIII] [BII] [AIII]</p>	<p>[15-29,32-38,55-57] [21]</p> <p>[21-29,32-38] [21,58-69] [15-20,49,50,55-57]</p> <p>[21] [21,30] [21]</p>
<p>Strategia durante il Trattamento Concomitante</p> <p>Monitoraggio intensivo della tossicità.</p> <p>Le potenziali interazioni farmacologiche fra antiretrovirali e antitumorali guidano la scelta del regime cART. Evitare l'uso dell'AZT.</p> <p>Uso di regimi cART a base di RAL/DTG (per minori interazioni PK).</p> <p>-Evitare antiretrovirali neurotossici (ddl, d4T) o inibitori delle proteasi boostati con RTV.</p> <p>-Evitare l'uso di MVC°, in assenza di studi di farmacocinetica.</p> <p>-Non usare la bilirubina per ridurre la dose degli antitumorali a metabolizzazione epatica**.</p> <p>-Intensificare monitoraggio tossicità renale da TDF.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pz trattati con terapia antiretrovirale in associazione ad antitumorali e/o radioterapia - Tutti i pz con tumore - In associazione a terapie mielotossiche - Uso di antitumorali metabolizzati dal citocromo P-450*; - Assenza di studi clinici/PK -In associazione con alcaloidi della vinca -Uso di chemioterapici, inibitori della Tirosin Kinasi - In associazione con IDV, ATV - In associazione con metotrexate, platino-derivati 	<p>[A]</p> <p>[AII]</p> <p>[AII]</p> <p>[AII]</p> <p>[AIII]</p> <p>[AII]</p> <p>[AII]</p> <p>[A]</p> <p>[BII]</p>	<p>[21,24,30]</p> <p>[70-74]</p> <p>[21,24,30,75]</p> <p>[70-74]</p> <p>[70-73]</p> <p>[70-73]</p> <p>[70-73]</p> <p>[70-73]</p> <p>[70-73]</p>

*: tassani, alchilanti, epipodofilotossine, alcaloidi vinca, inibitori della Tirosin Kinasi; °: potenziale riduzione della concentrazione di MVCV;
** :adriamicina, etoposide, tassani, irinotecan, vincristina, gemcitabina, sorafenib, imatinib.

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

TUMORE-STRATEGIA TERAPEUTICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<p>SARCOMA di KAPOSÌ (SK) -cART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0). -Nei pazienti con malattia in stadio T1, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale seguita da cART di mantenimento. - Il migliore recupero immunologico documentato in studi randomizzati suggerisce l'uso di regimi cART contenenti IP/r. -I pazienti con SK associato ad IRIS, con neoplasia rapido-proliferante o interessamento viscerale devono essere trattati precocemente con CT. -I pazienti che sviluppano SK con viremia soppressa ed alta conta dei CD4 sono spesso refrattari alla terapia antitumorale standard e devono essere inseriti in studi clinici controllati.</p>	<p>[AII]</p> <p>[AII]</p> <p>[BII]</p> <p>[A]</p> <p>[AII]</p>	<p>[21,58-61]</p> <p>[21,65-69]</p> <p>[76]</p> <p>[21,77,78]</p> <p>[79-81]</p>
<p>LINFOMI NON-HODGKIN -Impiego di una polichemioterapia differenziata in base all'istotipo (Diffuso a grandi cellule/Burkitt), associata a Rituximab (Anticorpo monoclonale anti-CD20) nei casi CD20-positivi, alla cART, alla profilassi delle infezioni opportunistiche e ai fattori di crescita per il midollo osseo.</p>	<p>[A]</p>	<p>[21,24,27-33]</p>
<p>TUMORI SOLIDI -I pazienti con fattibilità di una cART efficace e senza infezioni opportunistiche devono essere trattati come i pazienti della popolazione generale e con stretto monitoraggio delle comorbidità.</p>	<p>[A]</p> <p>[AIII]</p>	<p>[15,16,49,54-57]</p>

CT:chemioterapia; IP/r: inibitori delle proteasi boostati con RTV; IRIS: Sindrome Infiammatoria da Immunoricostruzione.

SEZIONE 2

Patologie Associate all'Infezione da HIV/AIDS Infettive

INFEZIONE DA VIRUS EPATITICI

Concentrazioni plasmatiche di farmaci anti-HIV

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

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

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

INDICAZIONI AL TDM NEL PAZIENTE CON COINFEZIONE DA VIRUS EPATITE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Pazienti con cirrosi epatica: <ul style="list-style-type: none"> • Scompensata Child-Turcotte-Pugh (CPT) > 6; • Compensata (CPT < 7), ma con ipertensione portale o con livelli di Albumina < 4 g/dL. 	[CIII]	[5]
Impiego di farmaci antiretrovirali con potenziali interazioni clinicamente significative in terapia con Boceprevir o Telaprevir.	[CIII]	[5]
Terapia con Tenofovir in pazienti lamivudino-resistenti con indicazioni al trattamento della coinfezione da HBV e insufficienza renale.	[CIII]	[5]

Nota: le concentrazioni totali di farmaci con legame proteico (es.: inibitori delle proteasi anti-HIV) potrebbero non riflettere le concentrazioni di farmaco libero; ove possibile tecnicamente sarebbe dunque più opportuno valutare questo parametro per non incorrere in valutazioni alterate da interazioni correlate al *displacement* [6] del livello proteico dei farmaci antiretrovirali.

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

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

Tabella 1c – 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.

Quando iniziare la terapia anti-HIV

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

Tabella 2 - Quando iniziare la Terapia antiretrovirale di combinazione (cART) in corso di epatiti croniche da HBV e HCV

T CD4+	MOTIVAZIONE	AZIONE	OBIETTIVO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
< 500 cellule/ μ L (indipendentemente dalla viremia)	Accelerazione progressione di epatiti croniche sia da HBV sia da HCV.	Inizio della cART.	Ottenere T CD4+ > 500 cellule/ μ L e HIV-RNA soppresso.	<ul style="list-style-type: none"> Se CD4+ < 500 cellule/μL: [AII] Se CD4+ \leq 350 cellule/μL: [AI] 	[5, 7-12]
> 500 cellule/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> Pro inizio: effetto diretto di HIV sulla progressione della fibrosi epatica. Contro inizio: esposizione prolungata a cART associata a piú elevata mortalità (per epatopatia o a accelerata progressione della malattia epatica). 	Inizio della cART.	Ottenere HIV-RNA soppresso.	[BII]	[12 -18]
<ul style="list-style-type: none"> Nei pazienti con indicazione a terapia anti-HCV e con T CD4+ < 500 cellule/μL o con malattia da HIV instabile (indicativamente HIV-RNA > 100.000 copie/mL e/o decadimento dei T CD4+ > 100 cellule/μL nell'ultimo anno) è comunque indicato far precedere la terapia anti-HCV dall'inizio di una cART [5,7-12] [AIII]. Nei pazienti con T CD4+ > 500 e situazione viro-immunologica stabile, l'eradicazione dell'infezione da HCV è l'obiettivo terapeutico primario [AI] ed è quindi preferibile trattare l'infezione da HCV prima di iniziare la cART, specie se vi è l'indicazione all'impiego di farmaci antivirali ad azione diretta che presentino potenziali interazioni farmacologiche con la cART; qualora tale tentativo non esitasse in eradicazione, l'inizio della cART viene comunque raccomandato [BII]. Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, è consigliabile iniziare una cART indipendentemente dal numero di T CD4+ e dagli altri parametri, somministrando Tenofovir come parte di un regime antiretrovirale attivo, in alternativa, in presenza di particolari pattern di resistenza di HBV, tenofovir con un altro nucleosidico attivo su HBV (Telbivudina o Entecavir) in aggiunta ad altri due antiretrovirali [5,7-12, 41] [AII]. 					

Come iniziare la terapia anti-HIV

Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (*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]. Di seguito alcune avvertenze:

Tabella 3a – Avvertenze per le combinazioni di N(t)RTI (“Backbone”)

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	<ul style="list-style-type: none"> Abacavir: escludere l'HLA-B*5701 nei soggetti con epatopatia cronica specie se avanzata. Didanosina e Stavudina: di seconda scelta e solo dopo valutazione rischio/beneficio. 	[AI] [CII]	[6] [6]
Indicazione a terapia anti-HCV	<ul style="list-style-type: none"> Evitare Didanosina e Stavudina con Ribavirina per acidosi lattica. Evitare Zidovudina per incremento anemizzazione e neutropenia (dunque, solo in assenza di alternative). Abacavir: di seconda scelta, causa effetto negativo su soggetti che assumono basse dosi di ribavirina per qualunque causa. Tenofovir: se assunto con Telaprevir e senza EFV va controllata la funzionalità renale (specie in soggetti con lieve insufficienza renale). 	[BI] [BI] [CIII] [CIII]	[5,7-13] [5,7-13] [19, 21] [16]
Coinfezione da HBV	XTC sempre in associazione con Tenofovir (o Adefovir se TDF controindicato).	[BI]	[5,7; 9-11]
Con indicazione a terapia anti HBV	Sempre compreso il Tenofovir nel backbone per attività su HIV e HBV.	[BI]	[5,7; 9-11]
Pazienti con cirrosi	In generale, controindicati se CPT classe C con score > 9, ma da valutare caso per caso.	[CIII]	[5,7-12]

Tabella 3b – Avvertenze per il terzo farmaco (“Anchor”)

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da virus epatite	Evitare Nevirapina (specie se genere F con T CD4+ > 250 cellule/ μ L e di genere M con T CD4+ > 400 cellule/ μ L), Tipranavir per rischio di “flares” di epatite in soggetti con epatite cronica.	[BII]	[5,7-12]
Indicazione a terapia anti-HCV	<ul style="list-style-type: none"> In assenza di DAA anti-HCV, impiegare preferenzialmente IP a basso impatto sulla sensibilità all'insulina o farmaci alternativi agli IP (NNRTI o INI). Non somministrare Telaprevir con LPV/r, DRV/r, fAPV/r causa 	[CIII] [BIII]	[17, 26-30] [31-36]

	<ul style="list-style-type: none"> interazioni. Somministrare Telaprevir con ATV/r, EFV (però Telaprevir al dosaggio 1125 mg ogni 8 ore), Etravirina, Rilpivirina, INI (compreso Stribild®). Boceprevir. Molte interazioni con IP e NNRTI. Non significative con INI. Nessun dato con Stribild®. Fare riferimento alle interazioni nella Tabella specifica. Prima dell'inizio con DAA anti-HCV, è indicato uno switch a regime cART che minimizzi/annulli le potenziali interazioni. 	[BIII]	[31-36]
		[BIII]	[33,37-40]
		[BIII]	[31-40]
Pazienti con cirrosi	<ul style="list-style-type: none"> Evitare nevirapina e tipranavir in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (<i>Child-Pugh</i> B o C). Enfuvirtide non ha controindicazioni e non richiede correzioni di dosaggio. Se <i>Child-Pugh</i> > 7, impiegare con cautela EFV, LPV/r, RAL, MVC. 	[B]	[5,7-12]
		[B]	[5,7-12]
		[BIII]	[5,7-12]

Gestione dei fallimenti e strategie alternative

Tabella 4 – Avvertenze per la gestione dei fallimenti e strategie alternative

PAZIENTI CON...	AVVERTENZE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Coinfezione da HBV	L'interruzione della somministrazione farmaci antiretrovirali con attività su HBV deve essere attuata solo quando strettamente necessaria e deve essere seguita da un attento <i>follow up</i> 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.	[AII]	[42,43]
Indicazione a terapia anti-HBV	<ul style="list-style-type: none"> Qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile, occorre somministrare adefovir ai dosaggi efficaci per controllare HBV [AIII]. Evitare l'impiego di telbivudina o entecavir come unico farmaco anti-HBV specie in soggetti già esposti a XTC per l'elevato rischio di resistenza. 	[AII]	[5,7,9-11]
		[AII]	[5,7,9-11]

Epatotossicità

In presenza di incremento dei valori di aminotrasferasi durante la cART occorre:

- ✓ Escludere un'epatite acuta virale o da farmaci;
- ✓ Determinare il sierostato per HBsAg e 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] [19];
- ✓ Sospendere il trattamento in presenza di: 1) acidosi lattica, 2) reazione di ipersensibilità, 3) elevazione degli enzimi epatici > 10 volte il limite di normalità e almeno 5 volte il valore osservato prima dell'inizio della terapia, 4) ittero o segni di scompenso epatico [CI] [19];
- ✓ In tutti gli altri casi è consigliabile proseguire la terapia antiretrovirale con un intenso *follow up* per la determinazione almeno mensile dei parametri di funzione epatica e una ricerca volta ad identificare le cause dell'ipertransaminasemia che eventualmente comprenda anche la biopsia epatica [CII] [19].

Complicanze renali

- ✓ Possono essere presenti patologie renali correlate (nefropatia da IgA, nefropatie secondarie a crioglobulinemia) che vanno ricercate e poste in diagnosi differenziale con nefropatie di altra origine o secondarie all'impiego di farmaci antiretrovirali [AI] [44].
- ✓ Nei pazienti con cirrosi ed ascite nella diagnostica differenziale dell'insufficienza renale occorre considerare la sindrome epato-renale [AI] [45].

Alterazioni del tessuto osseo

- ✓ Nei pazienti con epatopatia, soprattutto se avanzata, vi è un disturbo del metabolismo dell'osso che va tenuto presente per valutare indicazioni ed effetti collaterali della terapia anti-HIV [CIII] [46].
- ✓ Le alterazioni ossee sono più frequenti nei pazienti con coinfezione da HCV, non necessariamente correlate alla gravità della malattia epatica [CIII] [46].

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e DAA

Tabella 5 - Indicazioni all'impiego di farmaci antiretrovirali in soggetti nei quali si programma terapia con Telaprevir o Boceprevir + PEG IFN + RBV. Tali suggerimenti si riferiscono ai dati disponibili circa il profilo di interazioni farmacologiche. Per aggiornamenti fare riferimento a <http://www.hep-druginteractions.org>

TIPOLOGIA DI FARMACO ANTIRETROVIRALE	FARMACO	IMPIEGO CON TELAPREVIR	IMPIEGO CON BOCEPREVIR
NRTI	Zidovudina, Stavudina, Didanosina	Sconsigliato§	Sconsigliato§
	Abacavir	Considerare alternative se terapie con basse dosi di Ribavirina	Considerare alternative se terapie con basse dosi di Ribavirina
	Lamivudina, emtricitabina	Possono essere impiegati	Possono essere impiegati
	Tenofovir	Può essere impiegato Incremento esposizione del 30%	Può essere impiegato
IP	Lopinavir/r	Sconsigliato	Sconsigliato*
	Darunavir/r	Può esserne valutato l'impiego caso per caso#	Sconsigliato*
	Atazanavir/r	Può essere impiegato con incremento C _{min} 85%	Da valutare caso per caso§§
	Fosamprenavir/r	Sconsigliato	Sconsigliato
	Tipranavir/r	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non dati potenziali interazioni clinicamente significative)
NNRTI	Efavirenz	Con Telaprevir 1125 mg x 3 (TID)	Sconsigliato°
	Nevirapina	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)	Sconsigliato (non vi sono dati; potenziali interazioni clinicamente significative)
	Rilpivirina	Può essere impiegato [^]	Può essere impiegato
	Etravirina	Può essere impiegato	Può essere impiegato ma decremento esposizione 23%
INI	Raltegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Dolutegravir	Può essere impiegato	Può essere impiegato
	Elvitegravir/ Cobicistat/ Tenofovir/Emtricitabina	Può essere impiegato	Non vi sono dati
	Anti - CCR5	Maraviroc	Può essere impiegato: 150 mg BID

§ In virtù della controindicazioni generali all'utilizzo con Ribavirina e al potenziamento dell'effetto anemizzante.
Secondo dati preliminari l'impiego di Darunavir/r e Telaprevir non cambierebbe l'AUC delle forme libere dei due farmaci non determinandone quindi un decremento dell'efficacia.
* Si segnala che in un recente studio clinico su 28 pazienti, Boceprevir è stato utilizzato in combinazione con Atazanavir/r, Darunavir/r o Lopinavir/r senza apprezzabili difetti di efficacia antivirale sia in senso anti-HIV che anti-HCV.
§§ La somministrazione concomitante di Atazanavir e Boceprevir ha dato luogo a un'esposizione ad ATV più bassa che può essere associata a minore efficacia anti-HIV. Se ritenuto necessario, questa somministrazione concomitante può essere presa in considerazione in pazienti con HIV-RNA *non rilevabile* e con ceppo virale HIV senza resistenza sospettata al regime di trattamento dell'HIV. Occorre in tal caso un maggiore monitoraggio clinico e di laboratorio della terapia anti-HIV.
° Il profilo di interazione farmacocinetica sembrerebbe poter permettere l'associazione ma la mancanza di dati clinici suggerisce cautela.
[^] Telaprevir determina un incremento dei valori di Rilpivirina il cui significato clinico non è stato definito.

MALATTIA TUBERCOLARE

La tubercolosi (TB) rappresenta la patologia trasmissibile più frequente in pazienti con infezione da HIV. Il trattamento antiretrovirale riduce, ma non annulla, l'eccesso di rischio di sviluppare tubercolosi. La *riduzione dell'incidenza di TB* in soggetti con infezione da HIV si basa sulla riduzione del rischio dell'infezione in ambito nosocomiale e sulla diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare latente.

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Ciascun presidio sanitario che offra servizi per persone con infezione da HIV deve essere dotato di procedure per la prevenzione della trasmissione nosocomiale di TB che comprendano misure amministrative, ambientali e di protezione individuale.	[A]	[1]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a test per Infezione Tubercolare Latente (ITL) al momento della prima diagnosi.	[A]	[2]
• Soggetti con test negativo per ITL, ma appartenenti a gruppi a rischio per esposizione a <i>M.tuberculosis</i> , dovrebbero essere sottoposti a test per ITL a cadenza annuale [AIII].	[AIII]	[2]
• La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del test tubercolinico cutaneo (TST) (indurimento \geq 5 mm 72 ore dopo inoculazione intradermica di 5 UI di PPD) oppure di un test di produzione di interferone (test IGRA: Quanti-FERON-TB Gold In-Tube® oppure T-SPOT.TB™). E' preferibile condurre lo screening per ITL con il TST e con un test IGRA simultaneamente.	[BIII]	[2]
• 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]	[2]
• 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.	[A]	[2]
• Il trattamento dovrebbe essere associato a piridossina per ridurre il rischio di neuropatia periferica.	[BIII]	[2]
• 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]	[2]

La *riduzione della mortalità* associata alla co-infezione TB/HIV si basa sulla diagnosi precoce e il trattamento appropriato della TB e della MDR-TB, e sull'inizio tempestivo della cART nei casi con nuova diagnosi di TB.

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
• Ciascun presidio sanitario che offra servizi per persone con infezione da HIV deve essere dotato di procedure per la diagnosi microbiologica della TB e per la definizione dei criteri di diagnosi in assenza del dato microbiologico.	[A]	[1]
• In tutti i casi di TB con diagnosi microbiologica deve essere eseguito il test per sensibilità ai farmaci antitubercolari, possibilmente utilizzando anche metodiche rapide con test molecolari.	[A]	[1]
• Il trattamento della tubercolosi si basa sul regime antitubercolare standard secondo i medesimi criteri che si applicano ad individui non HIV-infetti: è raccomandata una fase intensiva con 4 farmaci (rifamicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo) per 2 mesi, seguiti da una fase di continuazione con 2 farmaci (rifamicina e isoniazide) per 4 mesi.	[A]	[3]

Vi è ormai evidenza consolidata che la cART riduca significativamente l'incidenza e la mortalità nei pazienti con tubercolosi attiva [4-6]. Tuttavia, la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare non è priva di difficoltà gestionali che derivano dall'incremento del rischio di sindrome da immunoricostruzione sistemica (IRIS), di reazioni avverse ed effetti collaterali, dalla potenziale ridotta aderenza considerando il numero di compresse da assumere quotidianamente che la terapia concomitante richiede e

dall'interazione farmacologica tra antitubercolari, in particolare le rifamicine, e antiretrovirali. Di seguito una sintesi dei passaggi più critici.

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

	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Quando iniziare	<p>E' fortemente raccomandato un inizio del trattamento antiretrovirale durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei T CD4+ e della viremia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - In pazienti con T CD4+ < 50 cellule/mL è fortemente raccomandato l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della TAT (attesa consigliata per una valutazione precoce di segni e sintomi legati a possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari); - In pazienti con linfociti T CD4+ compresi tra 50 e 500 cellule/mL è fortemente raccomandabile l'inizio della terapia antiretrovirale tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della TAT; - In pazienti con linfociti T CD4+ > 500 cellule/mL, dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in presenza di una tubercolosi attiva anche ad elevati livelli di linfociti T CD4+, il timing della cART andrà stabilito nei singoli casi sulla base di valutazioni costo-beneficio. - In pazienti con tubercolosi del SNC la cART dovrebbe essere iniziata a 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta dei T CD4+ iniziale. 	<p>[A]</p> <p>[A]</p> <p>[A]</p> <p>[BII]</p> <p>[BII]</p>	<p>[7]</p> <p>[8,9]</p> <p>[8,9]</p> <p>[8,9]</p> <p>[10]</p>
Come iniziare	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]	[11]
NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • Poiché non esistono al momento studi clinici che consentano di individuare il backbone nucleosidico migliore nel paziente con tubercolosi, la scelta dovrà basarsi sulle considerazioni generali nel paziente senza tubercolosi. • L'uso di ddl è controindicato nei soggetti che assumono isoniazide per il rischio additivo di neuropatia periferica. • 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 per la ridotta efficacia antiretrovirale. 	<p>[BIII]</p> <p>[AIII]</p>	<p>[12]</p> <p>[13]</p>
NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che includa rifampicina è rappresentato da un backbone nucleosidico più efavirenz (EFV) (*). • L'uso di nevirapina (#) in associazione a rifampicina può essere considerato nei pazienti che non tollerano EFV. • L'uso di rilpivirina in associazione con rifampicina o rifabutina è sconsigliato per la riduzione dei livelli plasmatici di rilpivirina. 	<p>[A]</p> <p>[CII]</p> <p>[CII]</p>	<p>[13-14]</p> <p>[15]</p> <p>[16]</p>
IP/r (§)	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo di IP/r è possibile se associato a rifabutina. • La dose di rifabutina deve essere ridotta a 150 mg una volta al giorno se in associazione a un inibitore delle proteasi [AII] • Si raccomanda l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con tutti gli IP. • Regimi cART più complessi (es. associazioni di due IP più ritonavir ovvero di IP e NNRTI) è da riservare a casi in cui l'impiego sia strettamente indispensabile e sotto attento monitoraggio clinico e di TDM. 	<p>[BI]</p> <p>[AII]</p> <p>[BI]</p> <p>[CI]</p>	<p>[17]</p> <p>[17]</p> <p>[18-19]</p> <p>[20]</p>
I-Fusione	L'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche.	[CI]	[20]
INI (*)	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo di raltegravir, alla dose di 800 mg BID, in associazione a rifampicina dovrebbe essere considerato con cautela in assenza di TDM di raltegravir e solo in assenza di alternative valide. • L'utilizzo di raltegravir può essere considerato in associazione a rifabutina senza modifiche di dosaggio. 	<p>[CII]</p> <p>[BII]</p>	[21-23]
Anti-CCR5 (**)	<ul style="list-style-type: none"> • L'associazione di rifampicina e maraviroc è controindicata. • Rifabutina può essere utilizzata in pazienti che assumono Maraviroc, e la dose di Maraviroc (150 mg BID o 300 mg BID) è definita sulla base della co-somministrazione di altri farmaci che non inducano, o inducano, rispettivamente, il sistema CYP3A. 	<p>[BII]</p> <p>[BIII]</p>	[24]

* = Una limitazione di EFV è rappresentata dalle problematiche legate al suo uso in gravidanza per cui si rimanda alla sezione specifica. La posologia raccomandata di EFV in combinazione con rifampicina è di 600 mg al di salvo nei soggetti di peso > 60 Kg dove è 800 mg.

= L'impiego di nevirapina in associazione a rifabutina è possibile, ma questa combinazione non presenta vantaggi e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica rispetto ad altre opzioni terapeutiche.

§ = L'impiego di IP potenziati con ritonavir, in associazione a rifampicina è controindicato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP. L'associazione di IP e rifabutina trova indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI.

° = Rifampicina induce l'enzima UGT1A1 portando all'aumento della glucuronidazione e alla conseguente riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir. Tuttavia, iniziali esperienze "real life" hanno riportato risultati incoraggianti in termini di tollerabilità, sicurezza e efficacia di regimi contenenti raltegravir (800 mg BID) in associazione a rifampicina. Non sono state segnalate significative interazioni farmacologiche nell'utilizzo concomitante di raltegravir e rifabutina, così come di dolutegravir e rifabutina.

** = Rifampicina diminuisce di oltre l'80% i livelli plasmatici di maraviroc. Nonostante il dosaggio di maraviroc possa essere aumentato a 600 mg BID, non ci sono però evidenze cliniche che supportino in maniera controllata l'efficacia farmacocinetica di questa combinazione. 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 co-formulate di antiretrovirali, somministrabili in unica dose giornaliera e senza vincoli a pasti o ad altri momenti della giornata. 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 in precedenza [A]. L'uso della terapia antiretrovirale in pazienti in trattamento con farmaci anti TB di seconda linea dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni formulate per i pazienti in trattamento con farmaci anti-TB di prima linea per quanto riguarda i tempi di inizio [A] e gli schemi da utilizzare [BII] [25].

Sindrome da immunoricostruzione (IRIS) dopo inizio di cART - 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 T CD4+ < 350 cellule/mL [A]. In corso di IRIS non è raccomandata l'interruzione di cART [AII] [26-28].

Diagnosi di infezione da HIV in soggetti con nuova diagnosi di tubercolosi - Il test per HIV dovrebbe essere offerto al momento della diagnosi di tubercolosi a tutti i soggetti il cui sierostato non è noto [A] (29). 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 [A]. 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 [A].

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Nonostante la disponibilità di potenti terapie antiretrovirali di combinazione (cART), le infezioni opportunistiche (I.O.) continuano a rappresentare un'importante causa di morbilità e mortalità in corso di infezione da HIV [1]. Tale situazione è dovuta principalmente a due fattori:

- a) Insorgenza di infezioni opportunistiche in soggetti ignari della loro condizione di sieropositività (*AIDS presenters*).
- b) Mancato controllo con la c della infezione da HIV per scarsa aderenza, tossicità, interazioni farmacologiche, fattori biologici dell'ospite.

Di qui la necessità di attuare strategie ottimali di prevenzione e terapia delle principali I.O., tenendo conto soprattutto di quando iniziare o come continuare la cART in corso di I.O. [2,3].

La terapia antiretrovirale nelle infezioni opportunistiche acute

Una cART efficace rappresenta la migliore strategia per il controllo e prevenzione delle I.O. [AI] [4-6]. Gli elementi che devono essere presi in considerazione per l'inizio della cART includono il grado di immunosoppressione, la disponibilità di una terapia efficace per le I.O., le interazioni farmacologiche e tossicità sovrapposte, e il rischio di IRIS. In assenza di controindicazioni, la terapia antiretrovirale deve essere iniziata il più precocemente possibile [AI] [7]. Argomenti contro un inizio della cART contemporaneo alla diagnosi di I.O. sono la presenza di tossicità farmacologiche che possono sommarsi a quelle causate dai farmaci antiretrovirali, le interazioni tra farmaci, e la possibilità di insorgenza della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS).

I.O. in cui è disponibile una terapia antimicrobica efficace

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

Tabella 1 – Indicazioni cART, terapia e profilassi delle I.O.

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	INIZIO cART	TERAPIA (PRIMA SCELTA)	PROFILASSI SECONDARIA	PROFILASSI PRIMARIA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Polmonite da <i>P. jirovecii</i>	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti-PCP [AI]	TMP/SMX forte 2 cpr 3 volte/die [AI]	TMP/SMX forte 1 cpr/die [AI]	TMP/SMX forte 1 cpr/die [AI]	[2,3,5,8]
		<p>Nelle forme gravi (pO₂<70 mmHg): TMP/SMX ev (15-20 mg TMP/75 mg SMX/kg/die) ogni 6-8 ore [AI] + prednisone 40 mg/2v/die per 5 giorni 40 mg/die per 5 giorni 20 mg/die per 11 giorni (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) [AI]</p> <p>N.B. Si può passare alla terapia orale se c'è miglioramento clinico [AI]</p>		<p>Indicazione: T CD4+ < 200 c/μL [AI] o candidosi oro-faringea [AII] o CD4+ <14% o storia di I.O. AIDS -correlate [BII]</p> <p>N.B. Non necessaria nei pazienti che assumono pirimetamina/sulfadiazina per la toxoplasmosi [AII]</p>	
		Durata: 21 giorni [AII]	Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ >200 c/mL per 3 mesi di cART [BII] N.B. Se l'episodio di PCP con T CD4+ > 200 c/μL, profilassi a vita [BIII] Considerare interruzione profilassi con T CD4+ tra 100 e 200 c/mL e viremia soppressa [CIII].	Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ > 200 c/μL per 3 mesi in risposta alla cART [AI]	

<p>Toxoplasmosi cerebrale</p>	<p>Entro 2-3 settimane dall'inizio della terapia anti-toxoplasmosi [CIII]</p>	<p>Pirimetamina 200 mg/die 1° giorno, quindi 50 mg/die (< 60 kg) o 75 mg/die (> 60 kg) per os [AI] + Acido folinico (10-25 mg/die) + Sulfadiazina 1000 mg/die (< 60 kg) o 1500 mg/die (p> 60 kg) ogni 6 ore per os [AI] + desametasone se effetto massa [BIII] N.B. Somministrare anti-convulsivanti solo se storia di convulsioni.</p>	<p>Pirimetamina per os 25-50 mg/die + Sulfadiazina per os 500-1000 mg x 4 die + Ac. folinico [AI]</p>	<p>TMP-SMX forte per os 1 cpr/die [AI]</p>	<p>[2,6,7]</p>
<p>Malattia da Cytomegalovirus</p>	<p>Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV [AIII]</p> <p>Alto rischio di IRIS per la retinite</p> <p>Alto rischio di IRU (immune recovery uveitiis). Il trattamento della IRU prevede la terapia anti-CMV associata a corticosteroidi pericoculari o sistemici [BIII]</p>	<p>Induzione: Ganciclovir 5 mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni [AI] (da preferire nella esofagite e nella polmonite da CMV) o Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore [AI] Per le lesioni retiniche con rischio immediato di perdita del visus: Iniezioni intravitreali di ganciclovir (2mg) in 1-4 dosi per 7-10 giorni [AIII] + valganciclovir 900 mg ogni 12 ore [AI] Per l'encefalite: Associare foscarnet 90 mg/kg ogni 12 ore o 60 mg/kg ogni 8 ore [CIII] Mantenimento: Valganciclovir 900 mg/ die per os [AI]</p>	<p>Valganciclovir 900 mg/ die per os [AI]</p> <p>Utile solo nella retinite</p>	<p>La profilassi primaria nei pazienti con T CD4+ < 100 c/μL e CMV-DNA rilevabile nel plasma inizialmente proposta come pre-emptive therapy non è <i>cost-effective</i> nel prevenire le malattie d'organo da CMV [AI]</p>	<p>[2,7,9,10]</p>
		<p>Durata: Induzione: 14-21 giorni (retinite) 42 giorni (esofagite) fino a risoluzione del quadro neurologico (encefalite) Mantenimento: vedi p. secondaria</p>	<p>Durata: Fino a T CD4+ >200/μL per almeno 6 mesi di terapia cART [BI] in assenza di segni clinici e radiologici di toxo-plasmosi cerebrale</p> <p>Durata: Fino a T CD4+ > 200 c/μL per almeno 3 mesi</p> <p>Indicazione: Se sierologia IgG positiva per Toxoplasma, pazienti con linfociti T CD4+ < 100 c/μL [AII]</p> <p>Durata: Fino a T CD4+ > 200 c/μL per almeno 3 mesi</p>		

			anno e poi ogni anno [AIII]		
Candidosi	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]	Fluconazolo 100 mg/die (c. orale) 200-400 mg/die (c. esofagea) 150 mg (c.vaginale)	Fluconazolo 100 mg/3 v. sett. (c. orale) 100 mg/die (c. esofagea) 150 mg/die (c. vaginale)	Non raccomandata per il rischio di resistenze agli azolici	[2, 7]
		Durata: 7-14 giorni (c. orale) 14 -21 giorni(c.esofagea)	Indicazione: Solo se episodi ricorrenti e gravi		
Leishmaniosi viscerale	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]	AmfotericinaB liposomiale (4 mg/kg die al giorno 1-5, 10, 17, 24, 31, 38) [AII]	AmfotericinaB liposomiale 4 mg/kg ogni 2-4 settimane [AI] Durata: E' dibattuto se sospendere a T CD4+ > 200-350 c/μL per 3-6 mesi o proseguire per tutta la vita		[2]
Istoplasmosi	Nessuna indicazione a ritardare la terapia cART [CIII]	Induzione: Amfotericina B liposomiale (3.0 mg/Kg/die) [AI] Mantenimento: itraconazolo 200 per os ogni 8 ore per 3 giorni e poi 200 mg ogni 12 ore /die [AI]	Terapia soppressiva oltre i 12 mesi : Itraconazolo 200 mg/die [AIII] per i pazienti con forme disseminate severe o neurologiche.	Itraconazolo 200 mg/die nei paesi iperendemicici [BI]	[2,11]
		Durata : Induzione: minimo 2 settimane, 4-6 (forme meningee) Mantenimento: 12 mesi e T CD4+ >150 c/μL con 6 mesi di cART e negativizzazione antigene sierico e emocolture negative	Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ t >150 c/μL per 6 mesi di cART [BIII]	Durata: Fino al raggiungimento di T CD4+ >150 c/μL per 6 mesi di cART [BIII]	
Infezione da MAC	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicrobatterica [CIII] Alto rischio di IRIS FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di cART [CIII] In caso di mancata risposta ai FANS: ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) [CIII]	Clarithromicina 500 mg ogni 12 ore [AI] + etambutolo 15 mg/kg [AI]+ rifabutina 300 mg/die (se T CD4+ < 50 c/μL, alta carica batterica o senza la possibilità di cART efficace) N.B. aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche [CI] effettuare la sensibilità ai macrolidi del ceppo di MAC	Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di scelta	Azitromicina cpr 1200 mg 1 volta la settimana [AI] o claritromicina cpr 500 mg ogni 12 ore [AI] o azitromicina cpr 600 mg 2 volte la settimana [BIII]	[2,3,12]
		Durata: 12 mesi	Durata: Fino ad un anno e quando si ottiene un recupero stabile dei T CD4+ > 100 c/μL per almeno 6	Indicazione: Se T CD4+ <50 c/μL dopo aver escluso una infezione in atto da micobatteri[AI]	

			mesi [BII] N.B. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti T CD4+ scendono a < 100 c/μL [AIII]	Durata: Fino a T CD4+ >200 c/μL per ≥3 mesi in risposta alla cART [AI]	
Criptococcosi	Al termine della terapia di induzione antimicotica [AI] Alto rischio di IRIS	Induzione Amfotericina B liposomiale ev 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die [AII] N.B. ripetute rachicentesi o shunt liquorali possono rendersi necessari per l'ipertensione endocranica [BIII] Consolidamento: Fluconazolo 400 mg/die per os Durata: Induzione: continuare per almeno 2 settimane dal miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale Consolidamento: 8 settimane [AI]	Fluconazolo 200 mg/die per os [AI]	La profilassi con azolici non è raccomandata perché associata all'insorgenza di resistenza [CIII]	[13-15]
			Durata: fino a T CD4+ ≥200 c/μL per ≥ 6 mesi [BII]		

I.O. in cui non è disponibile una terapia antimicrobica efficace - La cART di per sé costituisce il presidio più importante per il trattamento di alcune patologie opportunistiche per le quali non esiste uno specifico trattamento: criptosporidiosi, microsporidiosi, leucoencefalite multifocale progressiva (PML), Sarcoma di Kaposi (KS) cutaneo e mucoso localizzato, infezione da herpes simplex multiresistente [AII] [2, 7, 16, 17]. Nelle forme disseminate [BIII] o con coinvolgimento viscerale [AI] di KS è consigliato l'inizio della chemioterapia associata alla cART.

Sindrome da immunoricostruzione infiammatoria (IRIS) - Si tratta di una reazione infiammatoria paradossa che si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di I.O. o comparsa di nuove manifestazioni, entro le prime 4-8 settimane dall'inizio della cART. E' stata descritta in corso di micobatteriosi, polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, criptococco e PML [12]. Strategie in grado di prevenire la IRIS mediante identificazione di possibili infezioni opportunistiche latenti durante la fase iniziale della cART devono essere messe in atto [BII] [18, 19]. Soprattutto nei pazienti con tubercolosi, infezione da *mycobacterium avium-complex* (MAC), retinite da CMV, criptococcosi e PML, all'inizio della terapia cART il paziente deve essere attentamente monitorato per il rischio di insorgenza di IRIS [AII] [19]. L'IRIS va trattata con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o steroidi per controllare la sintomatologia clinica e la cART deve essere continuata. L'interruzione della cART va presa in considerazione solo se il quadro clinico della IRIS è grave e soprattutto nei casi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale [CIII].

Scelta dei farmaci antiretrovirali - Non esistono evidenze che spingano a scegliere la cART sulla base del tipo di infezione I.O. in atto, ma la combinazione della cART e delle terapie per le I.O. deve essere selezionata al fine di evitare tossicità sovrapposte a livello epatico, renale e midollare [AII] [7, 20].

Gestione delle I.O. in corso di cART

INFEZIONE OPPORTUNISTICA	CONSIDERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<12 settimane di cART	- Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS	[2-4]
>12 settimane di cART con soppressione virologica e recupero immunologico	- Somministrare terapia anti-I.O. - Continuare cART [AIII] - Considerare IRIS - Valutare se modificare o intensificare la cART in caso di recupero subottimale dei linfociti T CD4+ [CIII]	[2-4]
>12 settimane di cART con fallimento virologico	- Effettuare test di resistenza [AI] - Somministrare terapia anti-I.O. - Modificare cART [AI]	[2-4]

SEZIONE 3

Popolazioni cui Porre Attenzione

ANZIANO

I pazienti anziani (di età superiore ai 50 anni) sono oggi in aumento, sia per l'invecchiamento delle persone con HIV in cART, sia per la maggiore incidenza di nuove infezioni: dati del Centro Operativo AIDS (COA) mostrano che i soggetti anziani costituiscono il 15,7% delle nuove diagnosi ed il 33,3% dei soggetti viventi con HIV [1,2]. Il paziente HIV "anziano" presenta alcuni aspetti peculiari (Tab. 1).

Tabella 1 - Caratteristiche del paziente anziano HIV+.

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Rapida progressione infezione.	[3-5]
Rapida riduzione cellule T CD4+.	[6]
Numerose comorbidità (cardiovascolari, renali, metaboliche, cognitive).	[7-9]
Politerapia per il trattamento delle comorbidità non-HIV correlate.	[10]
Maggiore ospedalizzazione.	[11]
Diagnosi HIV in fase avanzata infezione.	[12,13]
Maggiore mortalità AIDS e non AIDS correlata.	[3-5]

Terapia antiretrovirale

Non vi sono studi clinici randomizzati e controllati che valutino l'efficacia e tollerabilità della cART nel paziente anziano, né studi che pongano a confronto le diverse associazioni terapeutiche. I dati ottenuti dagli studi di coorte permettono di delinearne le differenze rispetto ad adulti di età inferiore quando è in terapia (Tab.2): le indicazioni terapeutiche e di follow-up si rifanno a quanto già indicato per la popolazione generale HIV positiva. Riportiamo gli aspetti peculiari (Tab.3-4).

Tabella 2 - Il paziente anziano HIV positivo in cART.

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE IN TERAPIA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Minore recupero cellule T CD4+.	[5,14-16]
Buona risposta virologica.	[5]
Maggiore rischio progressione rispetto < 50 anni.	[14,15]
Maggiore incidenza tossicità.	[17,18]
Maggiore rischio interazioni farmacologiche.	[10-19]
Maggiore rischio interruzione cART.	[17,20,21]

Tabella 3 - La cART nel paziente anziano HIV positivo.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Considerare l'inizio della terapia con T CD4+ > 500 cellule/μL.	[BII]	[22-25]
Scegliere cART tenendo conto di:		
• Comorbidità;	[BIII]	[22,24]
• Interazioni farmacologiche.	[BII]	[19]
Monitoraggio farmacologico mediante TDM (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>).	[CIII]	[26]

Tabella 4- Monitoraggio al basale e follow-up.

VALUTAZIONE AL BASALE	FOLLOW-UP	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Glicemia, profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi), valutazione del rischio cardiovascolare, creatinina <i>clearance</i> (vedi capitolo specifico), esame urine.	6-12 mesi	[AII]	[27-29]
Screening per patologie neoplastiche: cervice uterina, mammella, prostata, colon, ano, polmone.	1-3 anni	[AI]	[30,31]
DEXA, Dosaggio 25OH-vitamina D.	2 anni	[AII]	[32,33]
Valutazione coinfezione con virus epatitici; AST, ALT, ALP, ecografia; stadiazione con marcatori serici surrogati di fibrosi e/o fibroscan.	6-12 mesi	[AII]	[34]
Markers sierologici di MTS (sifilide, HBV).	12 mesi	[AIII]	[23,24]
Test per la ricerca di <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , infezioni da HPV.	12 mesi	[BII]	[23-24]
Valutare presenza di sindrome depressiva e danni cognitivi.	12 mesi	[AII]	[35,36]
Vaccinazioni.	-	Vedi parte specifica	[37]

BAMBINO E ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Bambino di età inferiore a un anno: la storia naturale dell'infezione da HIV dimostra un rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita più elevato rispetto ai successivi [1-4]. L'inizio della terapia antiretrovirale è sempre raccomandato sotto i 12 mesi indipendentemente da stadio clinico, percentuale di T CD4+ e carica virale [5-6].

Bambino naïve di età superiore a 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 [7]. Solo in questi pazienti è quindi possibile considerare l'inizio differito della terapia [8]. Sopra i 5 anni di vita, il rischio di progressione o morte di malattia a un anno è invece più alto con T CD4+ < 350 cellule/μL, come nell'adulto [2,3,9].

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

ETÀ	CRITERIO *	NIH [10]	PENTA [6]	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 T CD4+ e carica virale.			Fortemente raccomandato
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di T CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di T CD4+	Fortemente raccomandato
	Immunologico	T CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: T CD4+ < 25% o < 1000 cellule/μL 36-59 mesi: T CD4+ < 20% o < 500 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA > 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e T CD4+ > 25%	HIV-RNA > 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e T 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 T CD4	Fortemente raccomandato
	Immunologico	T CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia T CD4+ 350-500 cellule/μL	T CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4 in classi CDC N o A e con T CD4+ ≥ 350 cellule/μL	Fortemente raccomandato Considerabile
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL	Considerabile

* Sufficiente un solo criterio

** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide

Come iniziare la terapia antiretrovirale

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) [11].

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

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA	
Selezione dei 2 NRTI	ABC* + 3TC oppure FTC; AZT + 3TC oppure FTC; ddl + FTC; TDF** + 3TC oppure FTC
Regime basati su NNRTI	Prima scelta EFV (bambini ≥ 3 anni) NVP (bambini < 3 anni o che richiedano formulazione liquida)
	Seconda scelta NVP (bambini > 3 anni)
Regimi basati su IP	Prima scelta LPV/r ATV/r (bambini > 6 anni)***
	Seconda scelta (ordine alfabetico) DRV/r (bambini ≥ 6 anni) fAPV/r (bambini ≥ 6 anni)
	IP sconsigliati TPV, SQV, IDV RTV dose piena ATV senza booster di RTV (in bambini di età < 13 anni e/o < 39 Kg)

* Da eseguirsi test per HLA B*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito positivo [12-15].

** Negli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso corporeo ≥ 35 kg, la dose raccomandata di TDF è di 245 mg.

*** Linee Guida DHHS 2012 [10]

L'uso di un regime basato su 3 NRTI va riservato solo in casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).

d4T è sconsigliato nei bambini.

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

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

CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
NRTI	≥ 3 mesi: 8 mg/Kg BID	2 mg/Kg/dose BID
NRTI	≥ 14 giorni: 100 mg/m ² BID	50-100 mg/ m ² BID
NRTI	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
NRTI	<13 giorni: 0,5 mg/Kg BID ≥ 13 giorni : 1 mg/Kg BID	< 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID > 13 giorni: 1 mg/Kg BID
NRTI	<p>Prematuri</p> <p>- Endovena: ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID</p> <p>- Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID</p> <p>Neonato a termine</p> <p>Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale: 2 mg/Kg QID</p>	<p>Orale:</p> <p>- Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID</p> <p>- Prematuri: ≥ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID</p> <p>Endovena:</p> <p>- Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID</p> <p>- Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID</p>
NNRTI	< 14 gg: dose non definita < 8 anni: 200 mg/m ² (dose max 200 mg) BID	< 14 gg: dose non definita ≥ 14 giorni 150-200 mg/m ² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m ² BID (dose massima/die=400 mg)

Tabella 4 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NRTI.

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Abacavir (ABC)	Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml	<p>≥ 3 mesi: 8mg/kg BID (Dose max 600mg/die)</p> <p>Adolescente/adulto: 300 mg BID o 600 mg QD</p>	> 3 mesi	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
Didanosina (ddl)	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)	<p>Videx® polvere soluzione orale: 2 settimane - 8mesi: 100 mg/m² BID 8 mesi: 90-150 mg/ m² BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID</p> <p>Videx EC® da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60 kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD</p> <p>Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**: < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD</p>	> 3 mesi: polvere > 6 anni: capsule	
Emtricitabina (FTC)	Emtriva® capsule 200mg Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml	<p>4 mesi-17 anni: - soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) - capsule ≥33 Kg: 200 mg QD</p> <p>Adolescente/adulti: 200 mg QD o 24 ml (240 mg) QD</p>	> 4 mesi	
Lamivudina (3TC)	Epivir® soluzione orale 10mg/ml Epivir® compresse 150mg, 300mg	<p>< 30 giorni: 2 mg/kg BID</p> <p>≥ 30 giorni: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID</p> <p>Adolescente/Adulto ≥50 Kg: 150 mg BID o 300 mg QD</p>	> 3 mesi	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
Stavudina (d4T)	Zerit® capsule 20, 30, 40 mg Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml	<p>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</p> <p>Lattante-bambino:</p>	Dalla nascita	
		Lattante-bambino:	Dalla nascita	

Zidovudina (AZT)	Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL	-< 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m ² BID o 160 mg/m ² TID Infusione: 120 mg/m ² QID DHHS: 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID Adolescente/Adulto: 250 mg BID		Bambini:180 mg/m ² BID Adolescente: 250 mg BID
Tenofovir (TDF)	Viread® compresse rivestite 245 mg	≥ 12 a ≥ 18 anni: 1 cpr QD	≥ 12 a ≥ 18 anni	DHHS: Adolescenti (≥12 anni e >35 kg): 245 mg QD
* Le capsule non devono essere aperte ** La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2012)				

Tabella 5 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NNRTI.

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Nevirapina (NVP)	Viramune®sciroppo 10mg/ml Viramune®compresse 200 mg Viramune® compresse 100, 400 mg RP	Neonato/bambino: 150 mg/m ² QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150 mg/m ² BID (dose max 400 mg/die). Per bambini > 3 anni sono disponibili compresse a rilascio prolungato da 100 mg Adolescente/adulto: (≥50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID Adolescente/adulto: (≥43,8 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 400 mg QD	Dalla nascita	> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)
Efavirenz (EFV)	Sustiva® sciroppo 30 mg/ml Sustiva® capsule 50, 100, 200 mg Sustiva® compresse 600 mg	Soluzione orale: <i>3-5 anni:</i> 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) <i>> 5 anni:</i> 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	> 3 anni	
Etravirina (ETR)	Intelligence® compresse 100 mg	Dosaggio dell'adulto: 200 mg BID	Non approvato per uso pediatrico	EMA, febbraio 2011: approvato l'inizio di studi pediatrici.

Tabella 6 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – IP.

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Atazanavir (ATV)	Reyataz® capsule,150 mg, 200 mg, 300 mg	Età 6-18 anni: 15-<20 Kg: ATV/r 150mg/100mg QD 20 -<40 Kg: ATV/r 200mg/100 mg QD ≥ 40 Kg: ATV/r 300mg/100 mg QD Età ≥ 18 anni: 300 mg/ 100 mg ATV/r QD	> 6 anni ≥ 15 Kg	
Darunavir (DRV)	Prezista® compresse 300	Età 6-17 anni di peso > 20 Kg:		Studio TMC 114-C212:

	mg, 400 mg, 600 mg	pretrattati: ≥ 20 kg-< 30 kg: DRV/r 375/50 mg BID ≥ 30 kg-< 40 kg: DRV/r 450/60 mg BID Adulti e peso ≥ 40 kg pretrattati: DRV/r 600 /100 mg BID Naive : DRV/r 800/100 mg QD	> 6 anni	20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID 30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID >40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID EMA 08/2010: approvato l'inizio degli studi pediatrici
Fosamprenavir (fAPV)	Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml	Dosaggi DHHS: Paziente naïve > 6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV Oppure 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg). Paziente pretrattato: >6 anni: 18 mg/kg (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg) BID. Dosaggi EMA: Bambini ≥ 6 anni: ≥ 25-<39 kg: fAPV 18 mg/Kg + RTV 3 mg/kg BID Adulti o bambini peso ≥ 39 kg: ATV/r 700/100 mg BID	> 6 anni	Studio APV 20003: 6-12 anni naïve: 18mg/Kg fAPV+ 3mg/kg RTV BID Studio APV 29005: 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg	≥ 6 mesi-18 anni: 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m ² BID ≥ 6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV: 300 LPV/ 75 RTV mg/m ² BID Adulto o peso ≥ 40 Kg: 400 LPV/ 100 RTV mg BID	> 2 anni	Studio nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300 mg/m ² LPV + 75 mg/m ² RTV BID Studio in corso Penta 18 (Koncert) per la valutazione di efficacia e sicurezza di LPV/r QD Adulto (≥18 anni) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
Nelfinavir (NFV)	Viracept® polvere 50 mg/g Viracept® compresse rivestite 250 mg	3*-13 anni: 45-55 mg/Kg BD o 25-35 o mg/kg TID (*DHHS 2-13 aa) ≥13 anni: 1.250 mg BD o 750 mg TID	> 3 anni	
Ritonavir (RTV)	Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg	Attualmente l'uso di RTV è solo come booster (potenziatore). Il dosaggio pieno può essere utilizzato in speciali circostanze: 2 mesi-13 anni: 350mg/m ² BID (dose massima 600 mg) [iniziare con 250 mg/m ² BID, aumentando di 50 mg/m ² ogni 2-3 giorni] Adolescenti/Adulti: 600 mg BID	> 2 anni	
Saquinavir (SQV)	Invirase® compresse 500 mg Invirase® capsule rigide 200 mg	Adolescenti/Adulti: 1000 mg + 100 RTV BID	> 16 anni	
Tipranavir (TPV)	Aptivus® capsule 250 mg	12 anni TPV/r 500/200 mg BID	> 12 anni	Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m ² BID.

Tabella 7 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente: altre classi.

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO			REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Enfuvirtide (T20)	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	> 6 anni: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg)			> 6 anni	
		peso	mg/dose	ml		
		11-15.5	27	0.3		
		15.6-20.0	36	0.4		
		20.1-24.5	45	0.5		
		24.6-29.0	54	0.6		
		29.1-33.5	63	0.7		
		33.6-38.0	72	0.8		
38.1-42.5	81	0.9				
> 42.6	90	1.0				

		Adolescente (>16 anni)/Adulto: 90 mg (1 fl) BID s.c.		
Maraviroc	Celsentri® cp 150 e 300 mg	≥ 16 anni: 150 mg BD se associato ad altri IP (con l'eccezione del TPR/RTV) 300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP 600 mg BD se associato ad EFV	>16 anni	
Raltegravir	Isentress® cp da 400 mg	≥ 16 anni: 400 mg BID	> 16 anni	

Tabella 8 – Criteri di definizione di fallimento virologico, immunologico e clinico.

CRITERI DI DEFINIZIONE DI FALLIMENTO VIROLOGICO, IMMUNOLOGICO E CLINICO		
Fallimento virologico (I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica)	Incompleta risposta virologica	Diminuzione della viremia < 1 Log a 8-12 settimane di terapia HIV-RNA ≥ 400 copie/mL dopo 6 mesi di terapia HIV-RNA ≥ limite soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia
	Rebound virologico	Viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica
Fallimento immunologico	Incompleta risposta immunologica	Bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa (T CD4+ ≤ 200 cell/μL): mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/μL entro il primo anno dall'inizio della terapia Bambino < 5 anni con immunodepressione severa (T CD4% < 15%): mancato incremento ≥ al 5 % del valore di T CD4+ rispetto al basale
	Declino immunologico	Diminuzione della percentuale di CD4+ del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età Diminuzione del numero assoluto dei T CD4+ al di sotto dei livelli pre-terapia al basale in bambini di età ≥ 5 anni
Fallimento clinico (Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostruzione (IRIS))	Deterioramento progressivo dello sviluppo neurocognitivo	Due o più dei seguenti reperti documentati in ripetute valutazioni: <ul style="list-style-type: none"> • Ritardo della crescita cerebrale • Declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici • Encefalopatia motoria
	Ritardo di crescita	Persistente declino nella velocità di crescita ponderale nonostante adeguato apporto nutrizionale e in assenza di altra spiegazione
	Infezioni	Insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente

Tabella 9 – Cambi terapeutici raccomandati.

CAMBI TERAPEUTICI RACCOMANDATI	
Regime precedente	Possibili cambi raccomandati
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI ¹ + IP
2 NRTI + IP	2 NRTI ¹ + NNRTI ² 2 NRTI ¹ + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³ NRTI ¹ + NNRTI ² + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³
3 NRTI	2 NRTI ¹ + [NNRTI ² o IP] NRTI ¹ + [NNRTI ² + IP]
Regimi falliti includenti: NRTI, NNRTI, IP	>1 NRTI ¹ + IP di nuova generazione con booster di ritonavir a bassa dose ³ >1 NRTI + doppio IP con booster di ritonavir (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) ⁴ NRTI(s) + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose ³ + Enfuvirtide ⁵ e/o antagonista del CCR5 ⁶ e/o inibitore dell'integrasi ⁶ L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci.
1. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive e i principi attivi andranno scelti sulla base del test di resistenza; inoltre, dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire 3TC in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel	

<p>sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a AZT, d4T e TDF.</p> <p>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 [16].</p> <p>3. Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP [17,18].</p> <p>4. Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per le associazioni di IP lopinavir/ritonavir con saquinavir e lopinavir/ritonavir con atazanavir [19].</p> <p>5. Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluritrattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli [20].</p> <p>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 [21, 22].</p>
--

Tabella 10 – Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali.

EFFETTI METABOLICI ASSOCIATI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI [23]
<p>Sindrome lipodistrofica: anomalie di distribuzione del grasso periferico (lipoatrofia, lipoipertrofia, forma combinata). I dati relativi a prevenzione e trattamento della lipodistrofia in età pediatrica sono ancora poco esaustivi. In Tabella 20 sono fornite le possibili indicazioni.</p>
<p>Dislipidemia: gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, forme miste). Interventi farmacologici vanno considerati:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>In Tabella 21 sono fornite le possibili indicazioni.</p>
<p>Alterazioni dell'omeostasi glucidica: insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (osservati anche in pediatria, sebbene con minor frequenza rispetto all'adulto). Interventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dieta bilanciata Esercizio fisico aerobico Metformina, unico ipoglicemizzante orale approvato dall'FDA per l'impiego in età pediatrica (in bambini con diabete mellito tipo 2 di età ≥ 10 anni) Considerare l'uso di insulina esogena se i primi tre interventi non sono sufficienti.
<p>Complicanze cardiovascolari: aterosclerosi - processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia. [24-26]</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>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. Non illustrata la gestione dell'iperlattacidemia per motivi di sintesi.</p>

Tabella 11 - Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia.

INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA		
	Lipoatrofia	Lipoipertrofia
Prevenzione	Evitare l'uso di d4T e AZT	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
Gestione	Modificare la cART sostituendo d4T e AZT con ABC o TDF	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
Interventi chirurgici	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto.	Si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
Interventi farmacologici	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze.	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo.

Tabella 12 - Farmaci disponibili per il trattamento della dislipidemia in bambini e adolescenti.

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI			
Classe dei farmaci	Principale meccanismo d'azione	Esempio di farmaci	Effetti collaterali
Statine*	Inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coA reductasi	Lovastatina* Simvastatina* Pravastatina* Atorvastatina* Fluvastatina*	Miopatia Rabdomiolisi Aumento delle transaminasi epatiche Teratogenicità
Resine	Sequestrante degli acidi biliari	Colestiramina	Sintomi gastrointestinali Crampi Stipsi Meteorismo
Bloccanti dell'assorbimento di colesterolo	Inibitori selettivi dell'assorbimento di colesterolo	Ezetimide	Sintomi gastrointestinali

*Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare:
- Lovastatina approvata per bambini ≥ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale.
- Atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini ≥ 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).

Appendice: Profilassi Materno Fetale

Con la terapia antiretrovirale assunta in gravidanza dalla madre HIV-infetta, con le misure di profilassi intrapartum alla madre e post partum al neonato e con l'allattamento artificiale esclusivo, la trasmissione materno fetale dell'infezione da HIV è diminuita a meno del 2% in Europa e negli Stati Uniti [27-28]. Tutti i bambini nati da madre HIV-infetta devono iniziare al più presto dopo la nascita una profilassi farmacologica per ridurre il rischio di trasmissione verticale della infezione. Nei bambini nati da madre la cui infezione da HIV non è nota si consiglia di eseguire un test HIV rapido alla madre e/o al neonato; se il test HIV risulta positivo iniziare al più presto al neonato la profilassi antiretrovirale [AII] e successivamente eseguire un test di conferma. Per la diagnosi di infezione al neonato eseguire inoltre HIV-DNA o HIV-RNA PCR [AIII]. Qualora HIV DNA o HIV-RNA PCR risultino positive, considerare la sospensione della profilassi e l'inizio della terapia antiretrovirale [AI].

Tabella 13 - Profilassi antiretrovirale al neonato

SCENARI CLINICI
<ul style="list-style-type: none">• La profilassi con zidovudina per 6 settimane deve essere eseguita a tutti i neonati nati da madre con infezione da HIV [AI]. La zidovudina, ad appropriate dosi per peso ed età gestazionale, deve essere iniziata entro 6-12 ore dal parto [AII].• I neonati nati da madre HIV positiva, che ha ricevuto solo la profilassi intrapartum, devono eseguire profilassi con zidovudina per 6 settimane e con nevirapina in 3 dosi, somministrate alla nascita, dopo 48 ore e dopo 96 ore dalla seconda dose [AI] [29].• Qualora la madre HIV-infetta non abbia ricevuto alcun trattamento antiretrovirale, o non si conosca la sua situazione immunovirologica, o in madre con resistenza alla zidovudina, si consiglia di consultare il pediatra infettivologo per valutare l'aggiunta di altri farmaci antiretrovirali alla zidovudina, dopo aver effettuato un counseling con la madre sui rischi e benefici della terapia antiretrovirale [BIII].

Il neonato deve essere seguito in follow up in un centro pediatrico esperto per l'infezione da HIV dove verranno eseguiti controlli immunovirologici (HIV-DNA o HIV-RNA PCR) al 1°-3° ed eventualmente 6° mese per escludere l'infezione da HIV. Inoltre, per la valutazione dei possibili effetti collaterali, si consiglia l'esecuzione di esame emocromocitometrico (anemia e neutropenia da zidovudina) ed emogas venoso (iperlattacidemia). A completamento diagnostico alcuni esperti consigliano l'esecuzione del test anticorpale per HIV tra il 12° e 18° mese di vita [30].

DONNA

Oltre il 50% delle persone con infezione da HIV nel mondo appartiene al genere femminile. In Italia, nel 2011 su una stima di 3.461 nuovi casi di infezioni da HIV, ben 865 sono donne, di cui circa il 45% di nazionalità non italiana. Nella maggior parte dei casi il virus è stato contratto attraverso rapporti eterosessuali, spesso con il proprio partner stabile. 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 alle cure, mancanza di studi di genere). Nel percorso assistenziale della donna HIV-positiva è pertanto necessario considerare alcuni principali elementi quali 1) Le peculiarità della terapia antiretrovirale (Tab. 1); La tossicità e la comorbidità (Tab. 2); La prevenzione primaria (Tab. 3).

Tabella 1 - La terapia antiretrovirale nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale, la risposta virologica ed immunologica.	[A1]	[1-10]
Nelle donne con T CD4+ > 250 cellule/ μ L non è raccomandato l'inizio di una terapia con NVP per l'elevato rischio di epatotossicità, a meno che non vi siano altre alternative possibili o il beneficio da suddetta terapia superi i rischi ad essa correlati.	[AII]	[11-13]
Nelle donne che progettano a breve termine una gravidanza non è raccomandato l'utilizzo di efavirenz per il rischio teratogeno del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza.	[AIII]	[14-16]
EFV può essere continuato nelle donne in gravidanza che stanno assumendo un regime contenente EFV e che presentano una completa soppressione virologica.	[CIII]	[17,18]
Nella donna naïve alla terapia antiretrovirale, quando possibile, utilizzare farmaci con minor rischio teratogeno (Classe B/C secondo FDA).	[AIII]	[19]
Le donne in terapia antiretrovirale con farmaci che interagiscono con i contraccettivi orali devono usare metodi contraccettivi supplementari per prevenire il concepimento.	[AIII]	[20-24]
Indipendentemente dal regime terapeutico scelto, le donne dovrebbero essere informate sul rischio e sui segni/sintomi dell'acidosi lattica e valutate per questa potenziale tossicità.	[AII]	[25,26]
Le donne con diagnosi di depressione e/o altri disturbi neuropsichici devono essere strettamente sorvegliate se iniziano una terapia con efavirenz.	[BIII]	[27,28]

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

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Iniziare una cART che tenga conto dei potenziali effetti collaterali e tossicità, delle comorbidità e della "convenienza" del regime in modo da ridurre il rischio di sospensione o mancata aderenza.	[AII]	[29-40]
La funzionalità renale risulta essere più compromessa nella donna HIV+.	[AII]	[41-43]
Eseguire il calcolo della Ci creatinina ed esame urine in tutte le donne al momento della diagnosi, prima dell'inizio della terapia e ai controlli annuali; qualora si utilizzino farmaci potenzialmente nefrotossici il controllo deve essere eseguito semestralmente.	[BII]	[44-46]
Rispetto alla popolazione generale femminile, analizzando fattori quali menopausa e peso, le donne HIV+ risultano essere a maggior rischio di bassi livelli di densità minerale ossea (BMD) e vitamina D.	[A1]	[47-49]
Controllare la BMD con Densitometria assiale a Raggi X (DEXA) e dosaggio vitamina D in tutte le donne in menopausa e premenopausa con più di un fattore di rischio comuni per osteoporosi.	[A1]	[50-52]
La menopausa induce una più rapida progressione della fibrosi epatica e un ridotto outcome della terapia anti HCV.	[AIII]	[53-55]
Intensificare i controlli della progressione di HCV nella donna con amenorrea o in procinto di entrare in menopausa.	[CIII]	[56-58]
Il trattamento dell'epatite cronica HCV correlata dovrebbe essere effettuato il prima possibile in modo da evitare il periodo relativo all'entrata in menopausa.	[AIII]	[59-61]
Utilizzare indicatori quali Therapeutic Drug Monitoring (TDM), laddove è possibile, quando si sospetta la comparsa di eventi avversi, una ridotta compliance, un sospetto di interazioni farmacologiche (es. contraccettivi orali), pubertà o in caso di gravidanza.	[A1]	[20-24; 62-72]

Tabella 3 - La prevenzione primaria nella donna HIV positiva.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Le donne HIV+ mostrano un rischio elevato di sviluppare depressione.	[AII]	[73-85]
Lo screening per la depressione dovrebbe essere inserito tra gli esami di routine soprattutto per la paziente con segni e sintomi di pre o menopausa; programmare interventi di presa in cura della paziente affetta da depressione.	[AII]	[85-90]
Nella donna HIV+ il rischio di patologie neoplastiche è simile a quella della popolazione generale: la prevenzione e la diagnosi delle patologie tumorali devono riguardare tutte le neoplasie non solo quelle HIV correlate.	[A1]	[91,92]
Eseguire lo screening per il carcinoma della cervice uterina, se possibile con ricerca e genotipizzazione di HPV, in tutte le donne HIV+.	[A1]	[93-95]
E' raccomandata la valutazione del rischio sessuale, la diagnosi e la cura delle infezioni genitali per ridurre il rischio di trasmissione e di acquisizione di virus HIV.	[A1]	[96-99]
In considerazione dell'aumentato rischio di ascessi tubo-ovarici, infiammazione pelvica con possibile occlusione tubarica bilaterale e relativa infertilità, si raccomanda uno screening per Chlamydia e Mycoplasma.	[AII]	[100]

IMMIGRATO

Attualmente in Italia sono presenti 5.011.000 immigrati regolari ed una quota variabile a seconda delle diverse stime di immigrati irregolari [1] con differenti culture e tradizioni, differenti tassi di siero-prevalenza e sottotipi di HIV. Indipendentemente dal proprio status amministrativo, l'immigrato ha diritto all'accesso alle prestazioni di diagnosi e cura per l'infezione da HIV, in accordo la Legge 40 del 6 marzo 1998 poi confluita nel D.Lgs. n. 286 del 25 luglio 1998 (*Gazzetta Ufficiale* n. 59 del 12 marzo 1998 - Supplemento Ordinario n. 40). 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 peculiari di natura sociale (accesso alle cure e diagnosi precoce) e comportamentale (aderenza), oltre che inerenti alle caratteristiche virali e genetiche dell'ospite. Le Tabelle che seguono sono intese a fornire le indicazioni principali per una corretta gestione socio-sanitaria del paziente immigrato HIV+ con riferimento a tali fattori.

Tabella 1 - Accesso e diagnosi precoce.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di campagne di informazione e prevenzione "mirate". • Opportunità di prevedere servizi sanitari accessibili e orientati ad una popolazione transculturale. 	<ul style="list-style-type: none"> [AII] [BII] 	<ul style="list-style-type: none"> [2-4] [3,4]
<ul style="list-style-type: none"> • Opportunità di prevedere la disponibilità di opuscoli informativi multilingua. • Opportunità di consentire l'accesso ai servizi sanitari, anche alle persone senza permesso di soggiorno. 	<ul style="list-style-type: none"> [AII] [AII] 	<ul style="list-style-type: none"> [3,4] [2,5]
<ul style="list-style-type: none"> • Pianificazione di screening per epatiti virali, IST, TB e altri agenti in rapporto alla provenienza geografica (tripanosomiasi americana, leishmaniasi, HTLV-I, ecc.). 	<ul style="list-style-type: none"> [BIII] 	<ul style="list-style-type: none"> [6]

Tabella 2 - Aderenza e qualità di vita.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo di mediatori linguistico-culturali nelle strutture sanitarie. • Programmi di counselling transculturali specifici. • Formazione e aggiornamento degli operatori socio-sanitari. • Terapia semplificata e a mono somministrazione giornaliera. • Terapia DOT (Terapia Direttamente Osservata) o semi-DOT in contesti specifici: carcere, centri di accoglienza, SerT. • Orari di apertura ambulatori flessibili. 	<ul style="list-style-type: none"> [AIII] [AII] [AIII] [BII] [AII] [BII] 	<ul style="list-style-type: none"> [7] [8] [7] [8,9] [9,10] [7]

Tabella 3 - Caratterizzazione HIV/Tipizzazione.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> • Deve essere eseguita la tipizzazione del virus per: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Valutare l'andamento dell'infezione e la risposta terapeutica; ✓ Valutare la presenza di sottotipi più aggressivi in termini di progressione di malattia, che richiedono un monitoraggio più ravvicinato dell'andamento viro-immunologico; ✓ Scegliere i farmaci più efficaci. • Interpretare correttamente i test di resistenza genotipici e fenotipici. 	<ul style="list-style-type: none"> [AII] [BII] 	<ul style="list-style-type: none"> [11-13] [14]

Tabella 4 - Tossicità, comorbidità e farmacogenomica.

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> • Tossicità renale (la nefropatia HIV-associata si osserva quasi esclusivamente nella popolazione di etnia nera): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Iniziare precocemente la cART; ✓ Effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale e del danno tubulare, in particolare in caso di terapia con tenofovir; • Rischio cardio-vascolare e tossicità metabolica, ossea. <ul style="list-style-type: none"> ✓ La terapia antiretrovirale deve essere impostata valutando i rischi e le comorbidità del paziente immigrato e i rischi legati all'appartenenza etnica. • Il TDM può essere eseguito nei soggetti che riportano tossicità neuropsichica persistente da efavirenz. • Il test HLA-B*5701 è consigliato anche per non caucasici prima dell'inizio della terapia con abacavir. 	<ul style="list-style-type: none"> [AI] [AII] [BII] [BI] [AI] 	<ul style="list-style-type: none"> [15] [16] [17-19] [20] [21]

SEZIONE 4

Condizioni Particolari

DETEZIONE

Sono circa 120.000 le persone detenute che in un anno transitano all'interno degli Istituti penitenziari italiani. Sulla base di numerosi studi di prevalenza puntuale, si stima possano essere circa 6.000 le persone sieropositive per HIV, di cui circa la metà non noti o non dichiaratisi tali ai servizi sanitari interni. La detenzione rappresenta un momento unico per il Sistema Sanitario Nazionale, che ha in carico l'assistenza sanitaria alle persone detenute, di rendere disponibili i propri servizi ad un cluster di persone altrimenti difficilmente raggiungibili sia per problemi legati al possesso dei requisiti formali (permesso di soggiorno, residenza anagrafica), sia per problemi legati a comportamenti sanzionati dal punto di vista legale e/o sociale (consumo di sostanze, prostituzione, assenza di dimora, ecc.).

Epidemiologia e prevenzione

Gli ultimi dati su scala nazionale resi disponibili dall'Amministrazione Penitenziaria e relativi al 2009, evidenziano un 2% di pazienti HIV positivi detenuti, riferita a circa il 30% dei nuovi ingressi. Negli studi osservazionali controllati condotti dal 2005 al 2012 su campioni significativi di popolazione, la prevalenza oscilla tra il 3.5% e il 7%. Non sono stati condotti in Italia studi relativi all'incidenza di nuove infezioni e non è quindi noto il tasso di sieroconversione annuo in carcere. Ugualmente è noto come pratiche "a rischio" come tatuaggi, rapporti sessuali non protetti e utilizzo di aghi usati, siano tuttora comuni all'interno delle prigioni. Il tasso di infezione tra le donne detenute (5% della popolazione detenuta) è risultato in diverse osservazioni superiore anche del 50% rispetto alla popolazione maschile. Non si sono osservati variazioni del tasso di prevalenza rispetto all'etnia delle persone studiate e dei Paesi di provenienza.

Tabella 1 – Interventi utili per l'assistenza al paziente detenuto HIV+ e per la prevenzione in ambito penitenziario.

ARGOMENTO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Formazione personale sanitario e laico	Diverse sono le professionalità sanitarie e non, che hanno un ruolo nel percorso assistenziale delle persone detenute HIV positive. Gli Infettivologi Penitenziari, oltre che obiettivi di carattere clinico-assistenziale, hanno una responsabilità medico-legale legata alla compatibilità del proprio assistito con il regime penitenziario.	<ul style="list-style-type: none"> - Corsi regionali per infettivologi su argomenti specifici di medicina legale e penitenziaria. - Corsi specifici per medici, psicologi e infermieri penitenziari, organizzati dalle Regioni o dalle singole ASL e coinvolgenti anche Società Scientifiche e il Terzo Settore. - Corsi specifici per il personale di Polizia Penitenziaria. 	<p style="text-align: center;">[AII]</p> <p style="text-align: center;">[AII]</p> <p style="text-align: center;">[AIII]</p>	<p style="text-align: center;">[1-3]</p> <p style="text-align: center;">[4]</p>
Offerta del Test HIV	L'offerta del test HIV ai detenuti è insoddisfacente. Lo stigma correlato ancora oggi comporta il rifiuto per paura di essere identificati. Le condizioni psicologiche particolari relative al "trauma da ingresso" in carcere impediscono in quel momento un <i>counselling</i> efficace e l'ottenimento del consenso informato al test. I pazienti non consapevoli della propria sieropositività hanno una probabilità 6 volte superiore di trasmettere l'infezione rispetto ai consapevoli.	<ul style="list-style-type: none"> - Proposta normativa che preveda la "presa in carico" del detenuto, con l'<u>obbligo per i Servizi Sanitari</u> di offrire, reiteratamente nel tempo, un <i>counselling</i> adeguato e un accesso volontario e libero ai test di screening d'ingresso. - Garantire la reiterazione dell'offerta del test in momenti successivi all'ingresso attraverso una "presa in carico" del paziente che preveda interventi di <i>counselling</i> adeguato e reiterato nel tempo. - Formazione specifica per il personale sanitario sull'offerta del test ed adozione di un codice di condotta per il personale sanitario coinvolto. 	<p style="text-align: center;">[AIII]</p> <p style="text-align: center;">[AIII]</p> <p style="text-align: center;">[BIII]</p>	<p style="text-align: center;">[5]</p> <p style="text-align: center;">[6,7]</p>
Educazione sanitaria della popolazione detenuta	Ogni persona detenuta, indipendentemente dal suo stato sierologico per HIV, deve essere adeguatamente informata riguardo	<ul style="list-style-type: none"> - Incontri informativi e formativi di educazione sanitaria periodici all'interno del carcere con personale 	<p style="text-align: center;">[AII]</p>	<p style="text-align: center;">[8]</p>

	all'insopprimibilità del diritto alla salute e sui servizi esistenti all'interno del carcere e nel territorio dove vive.	specializzato ed esperti del terzo settore, anche finalizzati alla acquisizione di comportamenti e tutela della propria e altrui salute. - Incontri con <i>peer educator</i> e mediatori culturali ove necessario, appositamente formati. - Distribuzione materiale cartaceo. - Colloqui personali con Sanitari.	[AII] [BII] [BIII]	[8]
--	--	---	----------------------------------	-----

Riduzione del danno

Sono presenti in letteratura esperienze in Istituti Penitenziari europei di programmi di prevenzione basati sulla distribuzione di siringhe e aghi sterili per contrastare l'insorgenza di nuove infezioni a trasmissione parenterale (HIV, HCV, HBV) e di profilattici per il contrasto alla trasmissione sessuale. L'Ordinamento Penitenziario Italiano attualmente non consente l'ingresso di tali presidi in carcere. Tali strategie appaiono ampiamente condivise tra gli esperti internazionali, ma per introdurle nei penitenziari italiani appare necessario lo sviluppo di sperimentazioni congiuntamente autorizzate dai Ministeri della Giustizia e della Salute, che prevedano le azioni riportate in Tabella e che possano produrre risultati validanti la loro estensione capillare in tale ambito.

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

RIDUZIONE DEL DANNO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Da tatuaggi	L'incremento del rischio di trasmissione di HIV in carcere attraverso la pratica dei tatuaggi è documentato in letteratura.	Distribuzione di kit di aghi ed inchiostro sterili monouso.	[AIII]	[9]
Per via sessuale	L'esistenza di rapporti sessuali in carcere tra compagni di cella è difficilmente negabile e privo di barriere protettive.	Posizionamento negli Istituti Penitenziari di distributori gratuiti di profilattici in luoghi di accesso comune, ma riservati.	[BIII]	[10]
Da scambio siringhe	Il consumo di droghe per via e.v. in carcere tramite siringhe pluriusate viene pericolosamente sottaciuto.	Posizionamento negli Istituti Penitenziari di scambiatori di siringhe.	[BII]	[11]

Assistenza e offerta terapeutica

La presa in carico da parte dei servizi di infettivologia e l'offerta terapeutica sono generalmente sovrapponibili a quelli dei servizi di infettivologia per pazienti non detenuti. Insoddisfacente è invece, all'interno del circuito penitenziario, la quota di trattati con viremia stabilmente soppressa. nettamente superiori alle medie nazionali sono, inoltre, i pazienti con un numero inferiore a 350 cellule/ μ L di T CD4+ e quelli che presentano patologie opportunistiche AIDS correlate e/o epatopatie severe da coinfezione con virus epatitici.

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

ARGOMENTO	RAZIONALE	INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Presa in carico del detenuto HIV+	L'assistenza infettivologica in molte realtà penitenziarie è ancora fornita in maniera occasionale e spesso solo su richiesta di visita specialistica da parte delle Unità Operative di assistenza penitenziaria. Le richieste di visita presso i centri ospedalieri, invece che in carcere, sono ancora troppo elevate rispetto ad insufficienti risorse di personale per le traduzioni; questo determina di fatto una discontinuità nel percorso assistenziale di cura e trattamento.	- Le UU.OO. di Malattie Infettive individuano al loro interno il numero e le professionalità idonee alla presa in carico del paziente in carcere; si concorda con la U.O. di Assistenza Penitenziaria un calendario settimanale di visite specialistiche. - Il trasferimento in ospedale avviene solo per il ricovero in caso di acuzie o per l'effettuazione di esami strumentali non eseguibili in carcere.	[AIII] [AIII]	[12]
Offerta terapeutica	Il tasso di soppressione di HIV in corso di terapia è inferiore	- Fornire ai detenuti HIV+ conosciuti	[AI]	[13,14]

	in carcere rispetto a quanto osservato in libertà. Al primo esame eseguito in carcere, i pazienti HIV+ detenuti presentano valori di T CD4+ inferiori rispetto a quelli rilevati nei liberi.	<p>livelli diagnostici non inferiori a quelli offerti esternamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Offrire terapie antivirali a tutti coloro che ne necessitano secondo le LG nazionali ed internazionali. - Counselling specifico da parte del terapeuta su efficacia, tossicità e importanza dell'assunzione regolare della terapia. - Garantire a tutti i pazienti in terapia la distribuzione dei farmaci agli orari prescritti e i controlli ematochimici, virologici ed immunologici ai tempi richiesti. - Terapia Direttamente Osservata. - Registrazione dell'aderenza. - Elaborare strategie di interventi coordinati tra infettivologo, specialista SerT, psichiatra e psicologo. 	<p>[AI]</p> <p>[AI]</p> <p>[AI]</p> <p>[BI]</p> <p>[CII]</p> <p>[AIII]</p>	[15]
Continuità terapeutica	E' diritto inalienabile dei pazienti in terapia, la sua prosecuzione al momento del rilascio in libertà o del trasferimento in altro Istituto Penitenziario.	<ul style="list-style-type: none"> - Consegna ai pazienti liberanti di una quantità di farmaco pari alle assunzioni per i sette giorni successivi. - Trasferimento dei farmaci in uso del paziente trasferito all'Istituto che lo riceve. 	<p>[AIII]</p> <p>[AIII]</p>	
Collegamento con i servizi ospedalieri esterni	Oltre il 50 % delle persone in terapia antiretrovirale non si presenta ai servizi territoriali all'uscita dal carcere e cessa di sottoporsi ai controlli e alla terapia antiretrovirale.	L'infettivologo dell'Istituto stabilisce con il proprio assistito il percorso terapeutico in libertà, assicurando personalmente il proseguo dell'assistenza o, in caso di residenza del detenuto in altra città, il contatto con il centro di infettivologia di riferimento.	[AII]	[16]

GRAVIDANZA

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 o mediatore culturale, psicologo e assistente sociale, con l'eventuale supporto di membri di associazioni di persone con HIV.	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
	[AIII]	[1-4]

Valutazione preconcezionale

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Eseguire test HIV nelle donne con status HIV ignoto e raccomandare test simultaneo nel partner. Se nuova diagnosi materna, indirizzare al test figli precedenti mai testati per HIV. Informare la donna con HIV della possibilità e dei rischi legati a una sovrainfezione con differente ceppo di HIV da partner infetto. Discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV (particolare riferimento a prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto e a trasmissione verticale). Discutere aspetti legati a malattie sessualmente trasmissibili (MST). Prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, infezioni genitourinarie e MST. 		[AIII]	[1-5]
Valutazione infettivologica <ul style="list-style-type: none"> Eseguire inquadramento clinico, immunologico e virologico per HIV (includere infezioni opportunistiche, relativa profilassi e trattamento ed eventuale presenza di resistenze). Informare su svolgimento, efficacia, aderenza e 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, in maniera da prevenire cambi di terapia in gravidanza per motivi di sicurezza. A efavirenz preferire farmaci alternativi nelle donne con progetto a breve termine di gravidanza. Ottenere una soppressione stabile della carica virale nelle donne che sono già in terapia e pianificano una gravidanza. 	Valutazione ostetrica <ul style="list-style-type: none"> Discutere aspetti legati alla riproduzione e alla modalità di concepimento. Valutazione eventuale necessità di procreazione medica assistita (PMA). 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. Valutare e trattare patologie ginecologiche. Proporre vaccinazione, se non protetta, nei confronti di rosolia e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma. Prescrivere supplementi (es. acido folico). PAP test e colposcopia ed eventuale ricerca e genotipizzazione HPV. 	[AII]	[1-5]

Valutazione ad inizio gravidanza

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> 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). Informazioni comportamentali per evitare di contrarre Toxoplasma e CMV (se sierologia negativa). 		[AIII]	[1-5]
Valutazione infettivologica <ul style="list-style-type: none"> Stadiazione clinica HIV, T CD4+ e HIV-RNA. Test di resistenza, se non sono presenti informazioni su eventuali test precedenti, e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento. Determinazione allele HLA-B*5701. Rivalutare il più precocemente possibile il trattamento antiretrovirale per eventuale modifica entro il primo trimestre per motivi di sicurezza. 	Valutazione ostetrica <ul style="list-style-type: none"> Supplementazione di acido folico fino alla 12 settimana (se non già in atto). Ricerca di Chlamydia e Mycoplasma su tampone cervicale. Pap test/colposcopia/HPV test (se non effettuati precedentemente). Consulenza per la diagnosi prenatale (proporre test non invasivi e discutere di test invasivi se la donna ha un'età >35). Datazione ecografica. 	[AII]	[1-5]

Valutazioni in corso di gravidanza

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Valutazione infettivologica <ul style="list-style-type: none"> 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. Monitorare carica virale ogni due-tre mesi nelle donne con HIV non rilevabile all'ingresso, più frequentemente nelle donne che iniziano il trattamento o che vanno incontro a sue 	Valutazione ostetrica <ul style="list-style-type: none"> Esecuzione TORCH (toxo + rosolia + citomegalovirus + herpes 1-2) ed esami di benessere materno secondo le linee guida nazionali per la gravidanza. In caso di amniocentesi è raccomandabile la sua esecuzione in condizioni di soppressione virale, programmando nelle donne non ancora in trattamento un'adeguata 		

<p>modificazioni in gravidanza.</p> <ul style="list-style-type: none"> Esecuzione di HIV-RNA intorno alle 34-36 settimane. Verifica di aderenza e di potenziali interazioni, considerando individualmente lo svolgimento di TDM e la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento. Se fallimento terapeutico virologico modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata e garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. Test di resistenza per guidare la scelta del trattamento. Considerare, nonostante le evidenze non siano univoche, il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine. Eseguiare stretto monitoraggio virologico, inclusa valutazione resistenza, nelle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in occasione di una precedente gravidanza. Coinfezioni da HBV o HCV: <ul style="list-style-type: none"> Svolgere comunque terapia antiretrovirale. Definire regime secondo: tipo coinfezione; rischio aggiuntivo di epatotossicità, indicazione materna al trattamento dell'HIV e sua prosecuzione dopo il parto. Se coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento HIV o HBV usare due NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Se non presente indicazione materna al trattamento di HIV e HBV e prevista sospensione postpartum del trattamento HIV considerare nella scelta del regime potenziale rischio di riattivazione HBV alla sospensione di farmaci attivi su HBV. Se coinfezione da HCV: interferone alfa e peg-interferone alfa non raccomandati in gravidanza, ribavirina controindicata. No informazioni disponibili sull'uso in gravidanza dei DAA anti-HCV. Stretto monitoraggio epatico all'inizio del trattamento con bassi CD4 per possibile riattivazione di HBV/HCV da immunoripristinazione, e nel postpartum in caso di sospensione. 	<p>epoca dell'inizio della terapia antiretrovirale e selezionando farmaci ad elevato passaggio transplacentare.</p> <ul style="list-style-type: none"> Esecuzione di esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica. Esecuzione di test di screening per diabete gestazionale. Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (valutazione nel primo trimestre e all'inizio del terzo). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica. Intorno alla 34^a settimana, a condizioni ostetriche e immunovirologiche permettenti, discutere con la paziente/con la coppia la possibilità di parto vaginale secondo criteri di inclusione del protocollo SIGO-HIV (v. oltre, sezione "parto"). 	<p>[AII]</p>	<p>[1-4; 6-12]</p>
---	---	--------------	--------------------

Terapia

Approccio generale al trattamento	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> L'approccio terapeutico generale raccomandato è lo schema a tre componenti basato su terapia materna antepartum ed intrapartum e sulla profilassi antiretrovirale al neonato, indipendentemente dai valori di T 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. E' raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile. 	<p>[A]</p> <p>[AII]</p> <p>[AI]</p>	<p>[7,13,14]</p>
<p>Obiettivo del trattamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Ottenere una soppressione virale stabile (HIV-RNA non rilevabile) nelle donne in terapia che pianificano una gravidanza. Mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza. Realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza. Ottenere HIV-RNA non rilevabile al 3° trimestre, e in particolare al momento del parto. 	<p>[AII]</p>	<p>[8, 15,16]</p>
<p>Epoca di inizio trattamento in gravidanza</p> <p>Se c'è indicazione materna al trattamento, iniziare immediatamente.</p> <p>Se l'indicazione è la sola profilassi della trasmissione verticale:</p> <ul style="list-style-type: none"> Raccomandabile iniziare il trattamento all'inizio del 2° trimestre per ottenere i maggiori presupposti di efficacia. In ogni caso, non iniziare oltre le 26 settimane se carica virale inferiore a 10.000 cp/mL ed oltre le 20 settimane nelle donne se carica virale superiore a 10.000 cp/mL. Il trattamento già dal 1° trimestre potrebbe avere efficacia aggiuntiva sulla piccola quota di casi di trasmissione precoce in utero. Fissare un'epoca di inizio tale da garantire una durata di terapia adatta a realizzare una completa soppressione virale in anticipo 	<p>[AI]</p> <p>[BII]</p> <p>[AII]</p>	<p>[7,8]</p>

	<p>sul termine di gravidanza (considerando eventuale parto pretermine).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nelle donne che si presentano oltre le 26 settimane, iniziare immediatamente. 	[AII]	
Potenza del regime	<ul style="list-style-type: none"> - Le donne in gravidanza dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. - Durante la gravidanza non è indicata la monoterapia con IP/r. 	[AI]	[13,16-19]
Test di resistenza	<ul style="list-style-type: none"> - Raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento ed in quelle in trattamento con HIV-RNA rilevabile. - Laddove i tempi siano limitati avviare empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali aggiustamenti basati sui risultati del test. 	[AII] [BIII]	[20]
Interruzione e modifica del trattamento in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> - Le interruzioni del trattamento in gravidanza in linea generale non sono raccomandate in quanto possono costituire fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale. - Continuare un regime "efficace" in atto anche se esso include efavirenz; - Raccomandata "intensificazione" dei regimi in monoterapia con IP/r; - Nel caso di tossicità grave, eseguire interruzione immediata e simultanea di tutti i farmaci. In altri casi sospendere per primi i farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI) e continuare gli altri per un periodo sufficiente a garantire copertura antiretrovirale. - Evitare se non indispensabili modifiche del trattamento in gravidanza, per aumentato rischio di carica virale rilevabile a termine di gravidanza e conseguenti implicazioni negative su trasmissione verticale, possibilità di svolgere parto vaginale, e sviluppo di resistenze. 	[BII] [AIII] [AIII] [AII]	[21,22]
TDM	<ul style="list-style-type: none"> - Non raccomandato di routine; per situazioni particolari in cui può essere indicato si rimanda al capitolo specifico delle linee guida (farmacologia e farmacocinetica). 	[CIII]	
Scenari	<p>Donne già in trattamento al concepimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rivalutazione precoce del trattamento per sicurezza. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio malformativo complessivo (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) può essere continuato. Mantenere, se possibile, zidovudina. - In ogni caso l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche. - Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile. - Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di T CD4+) proseguire il regime in corso monitorando eventuale tossicità. - Per le donne in monoterapia con inibitori della proteasi valutare inserimento altri farmaci. <p>Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se indicazione materna al trattamento, iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione. La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa. <p>Donne in fase avanzata di gravidanza senza terapia antiretrovirale in atto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci (considerare raltegravir); se HIV-RNA > 100.000 cp/mL, raltegravir raccomandato. 	[BII] [AIII] [BIII] [AII] [BIII] [AII] [AIII]	[7, 19, 23-26]
Inizio trattamento in gravidanza: considerazioni sulla scelta dei singoli farmaci	<p>Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir; nelle sole donne con T CD4+ < 250 cellule/μL è possibile anche uno schema basato su due inibitori della trascrittasi inversa più nevirapina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRTI raccomandati: tenofovir/emtricitabina (maggiore potenza, entrambi attivi su HBV); possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV-RNA < 100.000 cp/mL). - NRTI alternativi: zidovudina/lamivudina. - Efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale. - Nevirapina: non iniziare in gravidanza se T CD4+ >250 cellule/μL (aumentato rischio di epatotossicità e rash grave). - Inibitori della proteasi: utilizzare in associazione a booster farmacologico. Preferire lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir, considerando saquinavir/ritonavir una possibile scelta alternativa; 	[AII] [AII] [BII] [AII] [AII]	[7, 23-30]

	utilizzare darunavir/ritonavir solo in situazioni particolari somministrando due volte al dì; - Raltegravir: raccomandabile laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale. - Zidovudina ev intrapartum: vedi la sezione "parto".	[AII] [AIII]	
Farmaci da evitare in gravidanza	- Inizio di efavirenz nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale. - Combinazione stavudina + didanosina. - Combinazione di tre NRTI: possibile ridotta efficacia rispetto ad altri regimi. - Nelfinavir: possibile ridotta efficacia rispetto ad altri regimi. - Indinavir: utilizzare solo se non possibili regimi alternativi.		[23,31]
Farmaci con insufficienti informazioni d'uso in gravidanza	- Etravirina, Rilpivirina - Fosamprenavir, Tipranavir - Maraviroc - Enfuvirtide		

Parto

GESTIONE INFETTIVOLOGICA E OSTETRICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Donne non in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: taglio cesareo elettivo Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare terapia altamente efficace (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate code terapeutiche per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. - Donne che si presentano in travaglio che risultino positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare terapia antiretrovirale. Raccomandata zidovudina in infusione ev in associazione ad altri farmaci altamente efficaci considerando uso di raltegravir. Un eventuale uso di nevirapina al parto in dose singola andrebbe considerato solo in associazione con altri (due) nucleosidici continuati per un periodo di almeno una settimana nel postpartum.	[AI] [AIII] [AII]	[4,13,14,18,26,32-35]
Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: - Se HIV-RNA rilevabile, raccomandato taglio cesareo elettivo. - Se condizioni ostetriche e immunovirologiche permettenti secondo i criteri di inclusione del protocollo SIGO-HIV (v. sotto): ammissione della paziente al parto vaginale. In caso di parto per via vaginale evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale. Aspetti terapeutici: - Per le donne già in trattamento antiretrovirale la aggiunta di zidovudina ev intrapartum al regime in corso è comunque raccomandata, salvo che in caso di RNA stabilmente non rilevabile e cesareo elettivo. Sospendere ZDV per os all'inizio della somministrazione ev, proseguendo i restanti farmaci antepartum secondo gli orari previsti, compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto. - In generale l'aggiunta di nevirapina in singola dose per potenziare un regime di combinazione in occasione del travaglio non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione e potenziale selezione di ceppi resistenti nella madre.	[AII] [BII] [AII] [BI]	
In caso di rottura prematura membrane (PROM): PROM ≥ 37sett.: - Carica virale < 50 cp/mL è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 cp/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente. PROM 34-37 sett. - Taglio cesareo urgente. PROM <34 sett. - Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; ottenimento di un ottimale controllo della viremia e valutazione del timing del taglio cesareo.	[AIII]	
In caso di insorgenza di travaglio pretermine (<37sett.) a membrane integre: - Tocolisi. Se non efficace taglio cesareo urgente.	[AIII]	
NB: Terapia antibiotica perioperatoria in caso di taglio cesareo, rottura prematura delle membrane e parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale. Criteri del protocollo SIGO-HIV parto vaginale: - Inclusione: Età >18, gravidanza singola, presentazione di vertice, EG 37+0 - 41+4, travaglio spontaneo o indotto, > 20 settimane di cART con buona compliance, RNA <50 cp/mL e T CD4+ > 200 entro 4 settimane dal parto. - Esclusione: pPROM, PROM senza travaglio da >6h, no cART o scarsa compliance, coinfezione HCV.		

Postpartum

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Trattamento	- Nelle donne senza indicazione personale al trattamento, esso andrà interrotto nel postpartum. I tempi di interruzione dei singoli farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci stessi. - Nelle donne coinfette con HBV e senza indicazione a trattamento sia di HIV che di HBV valutare i rischi HBV-correlati relativi alla sospensione.	[AI] [AIII]	[20]
Allattamento	Evitare l'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.	[AI]	[36]
Contraccezione	Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.	[AII]	[4]
Vaccinazioni	Vaccinazione anti-rosolia nelle donne suscettibili.	[AIII]	[4]

Neonato: per gli aspetti relativi al neonato da madre con infezione da HIV si rimanda alla sezione pediatrica delle LG.

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

La persona tossicodipendente (TD) è una persona con un problema di abuso di sostanze e/o in terapia sostitutiva. La tossicodipendenza per via iniettiva non rappresenta più la modalità primaria di acquisizione dell'infezione da HIV in Italia. Attualmente alle abitudini tossicodipendenti parenterali si va sostituendo sempre più l'uso per via non iniettiva delle sostanze d'abuso, che si correla con il rischio di acquisizione di HIV tramite comportamenti sessuali a rischio. Varie condizioni o comportamenti si associano alla tossicodipendenza attiva/alcolismo, compromettendo la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e complicando la gestione terapeutica, tra cui: comorbidità, interazioni farmacologiche, maggior vulnerabilità e disagio sociale, disoccupazione, detenzione, mancanza di fissa dimora. Alcune di queste associazioni spesso permangono anche nelle persone che hanno abbandonato completamente l'uso di sostanze, rispetto alla popolazione sieropositiva nel suo complesso.

Tabella 1 – Raccomandazioni specifiche.

AZIONI-INDICAZIONI	MOTIVAZIONI-OBIETTIVI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Attivare tutti i percorsi di sostegno e favorire schemi terapeutici e percorsi diagnostico-assistenziali semplificati.	<ul style="list-style-type: none"> Per migliorare l'aderenza alla cART Favorire il mantenimento in terapia. 	[AII] [AIII]	
Differire l'inizio della cART, se possibile, dopo la "stabilizzazione" del paziente.	<ul style="list-style-type: none"> L'abuso alcolico ha conseguenze negative sull'aderenza al trattamento antiretrovirale e su una più rapida progressione della malattia. La terapia di mantenimento con metadone si associa ad una minor interruzione di cART ed a una maggior soppressione di HIV-RNA plasmatico nei TD. Nel paziente, in precedenza TD/alcolista, o in trattamento con farmaci sostitutivi l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di altri pazienti non TD. Vi è anche a priori un ridotto rischio di contrarre altre patologie infettive. Il rischio di sviluppare resistenza e fallimento virologico non si differenzia significativamente tra tossicodipendenti e non tossicodipendenti. 	[AII] [AII] [AII] [AII] [AI]	[1,2] [3] [4-6] [7,8] [9]
Considerando quanto sopra, per l'indicazione al trattamento si rimanda alle parti generali delle presenti LG.			
Porre particolare attenzione alle interazioni farmacologiche, in particolare con le sostanze d'abuso, i farmaci sostitutivi e/o antagonisti, gli psicofarmaci.	Evitare reazioni indesiderate, anche gravi, come: <ul style="list-style-type: none"> Allungamento dell'intervallo QT (con rischio di aritmie anche fatali); Sindromi astinenziali e overdose 	[AII] [AIII]	[10]

Tabella 2 - Interazioni farmaci antiretrovirali – sostanze d'abuso.

SOSTANZE	INTERAZIONI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Cannabis e derivati	Non provocano significativi effetti sul metabolismo degli antiretrovirali. Al contrario, gli IP possono interferire con il metabolismo della Cannabis e aumentare il rischio di tossicità.	[11-13]
Ectasy, Amfetamine, Metamfetamine	Gli IP, in particolare RTV, ne aumentano da 3 a 10 volte le concentrazioni ematiche causando overdose.	[14,15]
Cocaina	RTV, EFV e NVP possono aumentare la tossicità di cocaina (aritmie, convulsioni, tossicità epatica). Nel caso di ABC ci può essere un aumento dell'escrezione con conseguenti livelli sub-terapeutici.	[8,13]
Cocktail con nuovi farmaci ricreazionali, MDMA, cocaina, sildenafil.	RTV causa un aumento di 10 volte della concentrazione di sildenafil, che si somma alle interazioni già citate con RTV e le altre sostanze.	[16]
Opiacei naturali	Non sono segnalati effetti clinicamente rilevanti.	[14, 4]
Etanolo	<ul style="list-style-type: none"> La concomitante assunzione in corso di un regime terapeutico contenente ABC comporta un aumento del 40% della AUC di ABC. L'abuso alcolico in presenza di un regime contenente NVP può aumentare l'epatotossicità di NVP, in modo particolare se vi è la coinfezione con virus epatitici. Il consumo cronico di alcol potrebbe ridurre le concentrazioni ematiche di IP e NNRTI 	[17] [18-20] [4]

Tabella 3 - Interazioni farmaci antiretrovirali – farmaci sostitutivi/antagonisti

FARMACI	INTERAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Metadone	<ul style="list-style-type: none"> • Gli NRTI non interferiscono con il metabolismo del metadone. • Viceversa il metadone aumenta del 40% l'AUC della ZDV. • Non ci sono interazioni con ddl (capsule), 3TC, TDF. • Gli NNRTI: EFV e NVP riducono il livello plasmatico di metadone (oltre il 40%), con il rischio di sindrome astinenziale. • ETV non richiede variazioni del metadone, che a sua volta non altera i livelli plasmatici degli NNRTI. • RPV riduce l'AUC di metadone del 22% e potrebbe richiedere un aggiustamento della dose del metadone. • Molti IP: APV, fAPV, NFV, LPV, RTV, TPV, e DRV provocano decremento talora significativo dei livelli di metadone con possibili sintomi astinenziali. • Non ci sono interazioni di rilievo con ATV. • Il metadone viceversa non influenza le concentrazioni degli IP. • RAL non influisce significativamente sulla farmacocinetica di metadone. • Non ci sono interazioni significative con Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (non approvato AIFA al momento della stesura di questo documento). 		<p>[21]</p> <p>[22-25]</p> <p>[26-28]</p> <p>[29]</p> <p>[10]</p> <p>[27,28]</p> <p>[30]</p> <p>[31]</p> <p>[10]</p>
Buprenorfina	Nessuna interazione significativa con gli antiretrovirali, ad eccezione dell'aumento di concentrazione di buprenorfina indotta dalla co-somministrazione di ATV o ATV/r, per cui la co-somministrazione va monitorata e potrebbe rendersi necessario diminuire la posologia.	[AIII]	[10] [32]
Gamma-idrossibutirrato (GHB)	In combinazione con SQV/r la associazione GHB e ecstasy può essere fatale.		[33]
Disulfiram	Va usata cautela se somministrato in corso di terapie con formulazioni liquide contenenti alcool (RTV, LPV/r), che potrebbero alterarne l'efficacia	[BIII]	[4]

Studi recenti hanno evidenziato come il metabolismo del metadone presenti sostanziali variazioni interindividuali. I clinici oltre a saper riconoscere le sindromi astinenziali e da overdose, devono familiarizzare con le comuni interazioni farmacologiche ed essere in grado di riconoscerle e gestirle qualora si presentino. Sono comunque necessari ulteriori studi di farmacologia per differenziare i diversi gruppi etnici e verificare le interazioni nei casi di uso di multiple terapie concomitanti, come spesso si verifica nei pazienti ivi considerati.

SEZIONE 5

Situazioni Specifiche

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

L'impiego di una terapia antiretrovirale di combinazione (cART) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV (profilassi post-esposizione, 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. Tale impiego è basato sulla plausibilità biologica. Dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa, che a loro volta, migrando ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, svilupperanno un'infezione sistemica. Questo periodo di latenza nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la PPE, utilizzando una cART che blocchi la replicazione dell'inoculo iniziale di virus [1].

Criteria per l'offerta

Le persone esposte a un potenziale rischio di infezione da HIV possono presentarsi in uno stato acuto di ansia; è opportuno rassicurarle che in generale il rischio di trasmissione di HIV in seguito ad una singola esposizione ad una fonte con infezione accertata è basso, in media dello 0.3-0.5%. Alcune circostanze o fattori ne determinano un aumento, altre una riduzione; la probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali. In caso di paziente-fonte in cART con HIV-RNA non rilevabile nel plasma da almeno 6 mesi e non affetto da infezioni sessualmente trasmissibili (IST), la trasmissione di HIV per via sessuale al partner non infetto e a sua volta non affetto da IST è ritenuta rara o altamente improbabile [2,3]. I casi in cui la PPE è raccomandata sono riportati sotto; si raccomanda in ogni caso la valutazione di un esperto, in considerazione della molteplicità dei fattori legati all'esposizione, alla fonte e all'esposto che concorrono alla determinazione del rischio nel singolo caso (a titolo esemplificativo, per le esposizioni occupazionali, profondità della lesione, dispositivi di barriera; per le esposizioni sessuali, presenza di sangue, IST, circoncisione).

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

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE	RISCHIO MEDIO (IC 95%) o MEDIANO (%; INTERVALLO) PER SINGOLA ESPOSIZIONE AD HIV ACCERTATO	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Occupazionale			
Puntura con ago usato in vena o arteria. Lesione profonda con ago o tagliente solido visibilmente contaminato da sangue.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+*; HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Che rifiuta di sottoporsi a test 	0.25% (IC 95% 0.12-0.47) Il rischio può aumentare fino a 10 volte a seconda dell'inoculo e della contagiosità della fonte.	[4] [5]
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	HIV+*	0.09% (IC 95% 0.006-0.50)	[4]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi modalità.	Colture, sospensioni concentrate di HIV.		[6]
Non occupazionale			
Rapporto recettivo anale, vaginale, orale (fare una fellatio) con eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+*; HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale: 1.43 (0.042–3.0%) Vaginale: 0.1 (0.004–0.32%) Fattori relativi alla fonte HIV+ <ul style="list-style-type: none"> IST ulcerativa: 0-0041 Non IST ulcerativa: 0-0011 RNA<1700 cp/mL: 0-0001 RNA>38500 cp/mL: 0-0023 +log₁₀ RNA: RR 2.89 Fattori relativi all'esposta HIV- <ul style="list-style-type: none"> IST -HSV2: RR 2.14 IST -<i>T. vaginalis</i>: RR 2.57 IST ulcerativa: RR 2.65 cervicite, vaginite: RR 3.63 <ul style="list-style-type: none"> Orale: 0.02 (0–0.04%) 	[7] [7] [8] [9] [9] [7]
Rapporto insertivo anale o vaginale.	HIV+*	<ul style="list-style-type: none"> Anale 0.06 (0.06–0.065%) Fattori relativi all'esposto HIV- <ul style="list-style-type: none"> Circonciso: 0.11% (IC 95% 0.02–0.24) Non circonciso: 0.62% (IC 95% 0.07–1.68) <ul style="list-style-type: none"> Vaginale 0.082 (0.011–0.38%) 	[7] [7]

		Fattori relativi all'esposto HIV- <ul style="list-style-type: none"> o Circonciso: RR 0.53 	[9]
		Fattori relativi alla fonte HIV+ <ul style="list-style-type: none"> o IST ulcerativa: 0-0041 o Non IST ulcerativa: 0-0011 o RNA<1700 cp/mL: 0-0001 o RNA>38500 cp/mL: 0-0023 o +log₁₀ RNA: RR 2.89 	[8]
			[9]
Rapporto recettivo anale o vaginale, senza eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> • HIV+* • Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anale: 0.65% (IC 95% 0.15-1.53) • Vaginale: NA 	[7]
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di sostanze stupefacenti.	A prescindere dallo stato sierologico della fonte.	0.8 (0.63-2.4%)	[10]
NB: Tutte le probabilità di infezione per esposizione sessuale si riferiscono a rapporti sessuali senza protezione; si assume che le probabilità in seguito a protezione inefficace (rottura, scivolamento del preservativo) siano simili. * La possibilità di trasmissione dell'infezione è rara o altamente improbabile se la fonte è in cART con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi, per le esposizioni sessuali in assenza di IST o di lesioni genitali a rischio in entrambi i partner.			

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

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE
Rapporto orale vaginale (cunnilingus) sia fatto che ricevuto.	Indipendentemente dallo stato sierologico della fonte.
Persone che ricevono la fellatio, con o senza eiaculazione interna.	
Altre modalità di esposizione sessuale quali i rapporti non penetrativi (p.s. petting).	
Puntura con ago abbandonato/da strada.	

INDICAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48.	[AII]	[11-13]
I soggetti esposti che hanno intrapreso la PPE dovranno essere valutati da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio.	[AIII]	
Nel counselling vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione inclusa la contagiosità della fonte (cART, viremia, IST, ecc.) se disponibile, al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione e favorire la decisione consapevole (consenso informato) di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.	[AIII]	
In caso di fonte disponibile di sierostato ignoto, condurre un'indagine epidemiologica mirata ed effettuare il test HIV previo consenso; il risultato deve essere disponibile prontamente, ricorrendo eventualmente a test rapidi. Ove questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita per rivalutare il rischio, acquisito il risultato del test della fonte.	[AIII]	[14]
Nel caso di esposizione sessuale a rischio con partner occasionale per la quale è ritenuto opportuno iniziare la PPE, l'esposto deve essere invitato e motivato a rintracciare la fonte al fine di rendere possibile una valutazione appropriata della necessità di iniziare, proseguire o interrompere la PPE.	[BIII]	[15,16]
Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto.	[AIII]	
Per la diagnosi della fonte sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari (RNA e DNA) ai fini dell'accertamento.	[AII]	[17-23]
In caso di fonte con infezione da HIV, l'esecuzione ad hoc dei test di resistenza agli antiretrovirali non è raccomandata.	[AIII]	
Esami di base e controlli per l'esposto		
L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV (preferibili i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo, non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari); test per altre patologie (esposizioni occupazionali o parenterali: epatite B e C; esposizioni sessuali: epatite A, B, C, lue, altre IST) come appropriato; è consigliabile prelevare un campione di sangue e conservarlo per eventuali accertamenti successivi.	[AIII]	
Durante il contatto iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, nonché sintomi riferibili all'infezione da HIV, ed effettuato un counselling pre-test mirato ai comportamenti a rischio riportati dall'esposto.	[AIII]	
La PPE non dovrebbe essere somministrata a chi rifiuta l'esecuzione del test sierologico iniziale.	[BIII]	
Nel caso in cui l'esposto risulti HIV positivo a tempo zero, la	[AIII]	

prosecuzione della terapia iniziata va valutata in base allo stadio di infezione risultante dal suo stato clinico e viroimmunologico.		
L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β -HCG.	[AIII]	
Sottoporre l'esposto a visita da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza. Concordare con l'esposto la cadenza dei controlli successivi, incluse le modalità per ricontattarlo se non dovesse presentarsi. L'esposto va attivamente richiamato per completare i controlli sierologici.	[AII]	[24]
Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile.	[BIII]	
Una visita di controllo clinico deve essere effettuata al termine della PPE, completata o meno, e al termine dei controlli sierologici.	[AIII]	
I controlli sierologici 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]	[17,25-26]
L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto.	[AII]	[27-28]
Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto.	[AII]	[21-22]
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]	
Qualsiasi combinazione cART approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni.	[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]	[29]
Nella scelta dei farmaci vanno tenute in considerazione l'anamnesi patologica dell'esposto ed eventuali interazioni con altri farmaci.	[AIII]	
La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; nelle donne in gravidanza o progetto di prole o per le quali l'esposizione comporti la possibilità di concepimento è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità), stavudina e didanosina (acidosi lattica), indinavir (iperbilirubinemia in prossimità del parto).	[AII]	[30-32]
In caso di contraccezione post-coitale, evitare regimi contenenti efavirenz o inibitori della proteasi con booster di ritonavir; è indicato raltegravir in quanto non interferisce con i livelli di levonorgestrel.	[AII]	[33]
La nevirapina è al momento l'unico farmaco sconsigliato, in presenza di alternative, per la potenziale grave tossicità. L'uso della stavudina e dell'abacavir è da riservare solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide, per la possibilità di reazioni gravi.	[AII]	[34]
Regimi consigliati		
2 N(t)RTI + IP/r		
2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi) se uso di contraccezione post-coitale, e indicato in caso di inizio tardivo della PPE.		[33,35]

TRAPIANTI

I dati di letteratura disponibili dimostrano la piena congruenza dell'opzione trapiantologica nei pazienti HIV con una malattia organo-specifica terminale di qualsiasi tipo, purché venga documentata infezione da HIV asintomatica, viremia non rilevabile e ricostituzione immunologica adeguata.

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 (vedi Tab. 1 - es.: tipo e grado di insufficienza d'organo, condizioni generali, tipologia di comorbidità, ecc.);
- I requisiti *specifici* richiesti dal PNT-HIV (vedi Tab. 2, 2bis, 3).

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

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

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

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

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

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

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

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

1.	Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione.
2.	Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da <i>Mycobacterium abscessus</i> , ecc.).
3.	Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale.
4.	Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con assenza di recidive documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo).

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 aggiornato delle Istituzioni attivamente reclutanti i candidati HIV (per organo da trapiantare) è reperibile presso il sito del Centro Nazionale Trapianti (<http://www.trapianti.salute.gov.it/>) che si occupa anche di monitorare e diffondere i dati dell'attività trapiantologica HIV in termini di volumi di prestazioni e relativa performance.

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

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

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

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

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE PRE-TRAPIANTO DEI CANDIDATI	
<i>Elenco delle procedure diagnostiche di cui è possibile richiedere l'esecuzione presso i competenti servizi del Centro inviante:</i>	
-	Rx torace.
-	Spirometria con PFR.
-	Ecotomografia addominale con doppler asse epatosplenico.
-	Eco-doppler tronchi sovra-aortici.
-	Eco-cardiografia con stima della pressione dell'arteria polmonare, ECG e visita cardiologica.
-	TC torace-addome-pelvi.
-	TC cranio e seni paranasali (o RMN cerebrale, su indicazione clinica).
-	EEG.
-	EGDS.
-	Colonscopia.
-	Ortopantomografia.
-	Rx rachide L-S.
-	Mammografia, PAP test, eco pelvi e visita ginecologica (se candidata di sesso femminile).
-	Scintigrafia ossea (in caso di epatocarcinoma entro i criteri di Milano).
<i>Elenco delle valutazioni specialistiche dirette che è indispensabile eseguire presso il Centro trapianto:</i>	
-	Visita cardiologica.
-	Visita oculistica.
-	Visita odontoiatrica/Igienista dentale.

- Visita dermatologica.
- Visita psicologica/psichiatrica.
- Visita chirurgica.
- Visita anestesiologicala.
- Visita infettivologica.

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

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

VACCINAZIONI

Le raccomandazioni relative alle vaccinazioni nelle persone con HIV/AIDS non si discostano in generale da quelle riservate ad altre categorie di pazienti. Va tuttavia ben pesato sia il possibile rischio dovuto alla condizione di immunodepressione insito nei soggetti considerati, sia la risposta vaccinale che potrebbe essere alterata e dunque rivelarsi meno protettiva rispetto a quanto accade nell'ospite normoergico.

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. È ben noto come l'attivazione dei linfociti T CD4+ li renda più suscettibili all'infezione da parte di HIV e favorisca la replicazione virale, anche a seguito di uno stimolo vaccinale [1]. In realtà, proprio per il carattere transitorio dell'immuno-stimolazione da vaccino e per l'efficacia attuale dei regimi antiretrovirali, questo pericolo sembra molto contenuto. A questo proposito sono disponibili i dati relativi alla vaccinazione anti-influenzale. Sebbene sia stato dimostrato come questo tipo di vaccinazione possa condizionare un relativo incremento di HIV-RNA plasmatico 1-3 settimane dopo la stessa [2-4], in un caso almeno è stata documentata l'insorgenza di nuove mutazioni [5]. Inoltre, l'incremento della viremia potrebbe condizionare un aumentato rischio di trasmissione, sia per via sessuale, sia di tipo materno-fetale. È evidente come questi pericoli siano molto limitati da una concomitante, efficace e ininterrotta terapia antiretrovirale.

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

Un problema particolare può essere rappresentato dalla vaccinazione con virus vivi di persone a stretto contatto con pazienti HIV positivi con una conta di T CD4+ < 200 cellule/μL: la possibile trasmissione ai pazienti rappresenta un reale pericolo dopo la somministrazione di vaccini vivi contro poliomielite e vaiolo, vaccini che non sono in commercio e in uso in Italia. Se il contatto vaccinato contro la varicella sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato che il paziente HIV positivo sia trattato con acyclovir. Da un punto di vista pratico è bene ricordare come sia possibile somministrare vaccini vivi sia simultaneamente, sia in tempi diversi (nel primo caso usare siti lontani tra loro o separati di almeno 2.5 cm; nel secondo lasciar trascorrere almeno 4 settimane). Come per i vaccini inattivati, bisogna inoltre evitare di vaccinare soggetti con malattie febbrili in corso e coloro con anamnesi di reazioni avverse gravi a vaccini o loro componenti. I vaccini vivi, infine, non dovrebbero essere somministrati in gravidanza e possibilmente a coloro che hanno ricevuto prodotti contenenti anticorpi che ne potrebbero limitare l'efficacia.

Vaccinazioni nell'adulto

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

VACCINO	<ul style="list-style-type: none"> • INDICAZIONE • RAZIONALE 	POSOLOGIA: A = PRIMO CICLO; B = RICHIAMI/RIVACCINAZIONI	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Pneumococco	<ul style="list-style-type: none"> • Tutti. • Più alta frequenza e severità della malattia invasiva. 	A: almeno 1 dose di PCV 13 + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 6 mesi; (se già vaccinato in precedenza con PPV 23, considerare PCV 13 a distanza di 1 anno). B: considerare dose di PPV 23 dopo 5-10 anni.		[6, 7-19, 61, 68, 72]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione antipneumococcica è raccomandata in tutti i soggetti HIV positivi con >200 T CD4+ cellule/μL se in trattamento e con > 500 T CD4+ cellule/μL se naïve [A]. Al di sotto del livello di 200 T CD4+ cellule/μL è comunque verosimile un effetto protettivo [B]. Anche se non è ben chiaro il rapporto tra livello anticorpale e protezione da eventi clinici significativi, una rivaccinazione può essere considerata trascorsi 5-10 anni nei soggetti il cui livello anticorpale tenda a diminuire nel tempo [B]. Quest'ultima indicazione si riferisce al solo vaccino polisaccaridico (PPV 23) non essendo noto, al momento, se PCV 13 necessita di richiami in quanto gli studi sono ancora in corso.</i>			
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> • Tutti. • Maggior durata e severità clinica. 	A: dose singola. B: rivaccinazioni annuali.	Utilizzare vaccino inattivato. Uno studio pubblicato nel 2013 ha	[6, 36-44, 61, 68, 72]

			evidenziato una maggiore immunogenicità a seguito dell'utilizzo di alti dosaggi di antigene (60 µg).	
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Nei pazienti HIV positivi con conta linfocitaria di CD4+ > 200 cellule/µL la vaccinazione antinfluenzale è in grado di indurre una risposta immune simile a quella di una popolazione di controllo e di ridurre in modo significativo gli eventi clinici associati a questa infezione [AI]. La vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi [AIII].</i>			
Epatite B	<ul style="list-style-type: none"> Tutti (se suscettibili all'infezione). Modalità di trasmissione condivisa con l'HIV; accelerazione della malattia epatica; maggior tendenza alla cronicizzazione. 	<p>A: schema a tre o a quattro dosi (schema accelerato).</p> <p>B: rivaccinare i "non responders" (HBsAb < 10 IU/L), preferibilmente, una volta che la conta dei T CD4+ sia > 500 cellule/µL, anche impiegando dosaggi aumentati.</p>	Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi). Molti pazienti unicamente HBcAb+ non sono immuni e dovrebbero essere vaccinati.	[6, 20-31, 61, 68, 72]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione anti-HBV è raccomandata in tutti i soggetti HIV positivi suscettibili all'infezione da questo agente virale [AI], impiegando la schedula somministrativa standard. In caso di risposta anticorpale insoddisfacente è possibile rivaccinare impiegando dosaggi vaccinali aumentate [BII]. È da considerare l'uso del vaccino combinato anti-HBV e anti-HAV per ragioni di praticità, costo e migliorata risposta immunitaria [CIII].</i>			
Epatite A	<ul style="list-style-type: none"> Per i suscettibili, in presenza di fattori di rischio: viaggi in aree endemiche, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, epatopatici cronici, emofilici, ecc. 	<p>A: due dosi (tre dosi, se T CD4+ < 300 cellule/µL).</p> <p>B: richiami al momento non previsti; rivaccinare i "non responders".</p>	Considerare vaccino combinato per HBV e HAV (tre dosi).	[6, 31-35, 61, 68, 72]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione contro HAV è raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi con fattori di rischio per questa infezione [BIII]. Una ridotta risposta vaccinale può essere compensata tramite la somministrazione di una dose ulteriore di vaccino [BI].</i>			
Papilloma virus umano (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> Tutti (a partire da 9 anni) con estensione fino a 26 anni e/o secondo aggiornamenti di scheda tecnica, pur con diverso livello di evidenza. Rischio condiviso con l'HIV di contrarre l'infezione e più alta percentuale, in presenza di HIV, dei relativi tumori. 	<p>A: tre dosi.</p> <p>B: al momento, non previsti.</p>	Utilizzare vaccino 4-valente nel maschio.	[6, 45-57, 61, 68]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione anti-HPV nei pazienti HIV-positivi ha un eccellente profilo di sicurezza [AI] ed è in grado di indurre una risposta anticorpale simile a quella ottenuta nei pazienti HIV-negativi [AI]. Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV associate in soggetti con HIV/AIDS, tuttavia la vaccinazione quadrivalente risulta attrattiva e da valutarsi visto il profilo, gli studi e le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate [BIII].</i>			
Meningococco	<ul style="list-style-type: none"> Se non vaccinato in età infantile, vaccinare con Men C se età < 25 anni. Se, oltre l'infezione da HIV, sussiste almeno un'altra condizione di rischio (asplenia, deficit splenico, deficit di fattori del complemento, trattamento con Eculizumab, MSM, viaggi in aree endemiche, rischio professionale, ecc.) vaccinare con MCV4 anche se già vaccinati con MenC. Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. 	<p>A: < 25 anni senza altre condizioni di rischio: 1 dose di MenC.</p> <p>A: HIV+ con altre condizioni di rischio: 2 dosi di MCV4 a distanza di 8-12 settimane.</p> <p>B: non di routine.</p>	<p>I CDC raccomandano richiami ogni 5 anni per le persone con altri fattori di rischio che permangono nel tempo.</p> <p>Un vaccino contro il sierogruppo B è stato da poco autorizzato. Nessuna decisione è stata finora presa riguardo all'uso di questo vaccino.</p>	[6, 58-61, 68, 72]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La somministrazione di vaccino monovalente contro il meningococco C deve essere effettuata in tutti i soggetti HIV positivi di età inferiore a 25 anni [AI]. Tale vaccinazione è indicata per tutte le persone HIV positive a prescindere dall'età [BIII]. La vaccinazione è inoltre raccomandata in caso di situazioni particolari impiegando un vaccino quadrivalente coniugato e includendo anche coloro già vaccinati contro il meningococco C [AII]. Possono essere considerati richiami in persone HIV+, con altri fattori di rischio persistenti, per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo [BII].</i>			
Tubercolosi (BCG)	<ul style="list-style-type: none"> Non raccomandato. 		Problemi di sicurezza e mancanza di dati di	[6, 66]

			efficacia.	
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Sia per ragioni di sicurezza sia per una sostanziale mancanza di dati sull'efficacia la vaccinazione con BCG non è raccomandata nell'adulto HIV positivo [AII].</i>			
Febbre gialla	<ul style="list-style-type: none"> Per coloro che viaggiano in aree endemiche o in Paesi dove sussiste l'obbligo di vaccinazione, solo se asintomatici e con T CD4+ > 200 cellule/μL o > 15%; da evitare > 60 anni. 	<p>A: singola dose. B: nessun richiamo, eventuale rivaccinazione dopo 10 anni dalla precedente vaccinazione.</p>	Vaccino a virus vivo attenuato.	[62-65]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Per coloro con buona quota linfocitaria è possibile proporre la vaccinazione contro questo virus [BIII].</i>			
Febbre tifoide	<ul style="list-style-type: none"> Per coloro che viaggiano in aree a rischio. Documentato un aumento del rischio di infezione, di batteriemia, di comparsa di resistenza antibiotica, di ricadute e infezioni persistenti. 	<p>A: dose singola. B: rivaccinazione ogni 2-3 anni.</p>	Utilizzare il vaccino iniettabile.	[6, 67]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Il vaccino iniettabile che contiene il polisaccaride capsulare purificato (ViCPS) è da preferire a quello orale contenente un ceppo vivo attenuato di Salmonella typhi (Ty21a) [BIII]. La risposta immune in soggetti HIV positivi con T CD4+ < 200 cellule/μL è poco soddisfacente offrendo dunque una minor protezione e richiedendo rivaccinazioni più ravvicinate rispetto alla popolazione normoergica [CIII].</i>			
ALTRE VACCINAZIONI				
<ul style="list-style-type: none"> Vaccini inattivati <p>Emofilo b È documentato un rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i>. È disponibile un vaccino solo nei confronti del <i>H. influenzae</i> di tipo b. Nell'adulto HIV+ è indicata una singola dose di questo vaccino. Come per altri vaccini, l'immunogenicità varia con lo stadio dell'infezione e il numero di cellule T CD4+ per μL. Non ci sono dati sull'efficacia clinica della vaccinazione in questa popolazione. [BIII] [6, 61, 68, 72].</p> <p>Tetano, difterite, pertosse Non si conosce se HIV modifica la storia naturale del tetano e della difterite; non vi è evidenza di un rischio aumentato di pertosse nelle persone HIV+. È dimostrata l'immunogenicità del tossoide tetanico anche se la risposta anticorpale è ridotta rispetto alle persone HIV negative; i dati sono limitati per il tossoide difterico. Per il vaccino della pertosse non ci sono dati conclusivi di efficacia negli adulti HIV+. Le indicazioni sull'uso di T (tetano), dT (difterite-tetano adulti) o dTap (difterite-tetano e pertosse acellulare adulti) sono le stesse della popolazione adulta HIV negativa. [6, 61, 68].</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccini vivi attenuati: per il Morbillo e la Varicella, nelle persone HIV+ sono documentati: <ul style="list-style-type: none"> Un rischio aumentato di quadri clinici più impegnativi; Un aumentato rischio di complicanze (polmonite, encefalite); Una maggior frequenza di episodi di herpes zoster a seguito dell'infezione da varicella [6, 69, 70]. <p>Pertanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia: raccomandate due dosi a distanza di almeno 1 mese, in soggetti adulti HIV+ suscettibili a queste malattie, solo se T CD4+ > 200 cellule/μL [BIII] [6, 61, 70]. La vaccinazione antivaricella: raccomandate due dosi a distanza di almeno 6-8 settimane di distanza, in soggetti adulti HIV+ suscettibili a queste malattie, solo se T CD4+ > 200 cellule/μL, preferibilmente T CD4+ > 400 cellule/μL secondo le indicazioni della British HIV Association [BIII] [6, 61, 71-72]. Non è indicato l'utilizzo del vaccino quadrivalente combinato (morbillo, parotite, rosolia, varicella-MPRV) per mancanza di dati sulla sicurezza [CDC 2012]. 				

Vaccinazioni nel bambino

- Il calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente ai bambini (vedi Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014) è il riferimento anche in questa situazione.
- I bambini HIV+ sono a più alto rischio di infezioni "vaccino-prevenibili" rispetto a bambini HIV negativi [1, 2, 3].
- La immunogenicità e la durata della risposta immunologica dovute alla vaccinazione non sono sempre ben definiti [5] ed è più difficile raggiungere una protezione adeguata e prolungata verso infezioni gravi [4].

Tabella 2 - Vaccinazioni raccomandate nel bambino HIV+.

VACCINO	INDICAZIONE RAZIONALE	COMMENTI	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Difterite Tetano Pertosse (DTP), Polio, H. influenzae tipo b (Hib), Epatite B	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. Rischio aumentato di infezione e di malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. Obbligatorio per anti-polio l'utilizzo del vaccino inattivato. Potrebbe essere necessario un monitoraggio del titolo anticorpale anti-tetanico e anti HBs per valutare la necessità di dosi vaccinali aggiuntive. 	[4, 6-15]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Considerati i benefici della vaccinazione antiDTP-Polio-Hib-HBV e i dati di sicurezza, tali vaccinazioni sono indicate in tutti i bambini con infezione da HIV, secondo i tempi e le dosi stabilite a livello nazionale validi per i bambini senza infezione da HIV [BII]. Per la vaccinazione anti-polio è obbligatorio l'uso del vaccino inattivato [AI].</i>		

Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)	<ul style="list-style-type: none"> Solo se con conta percentuale dei linfociti T CD4+ \geq 15% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >200 cellule/μL. i bambini con infezione da HIV hanno un'aumentata mortalità dovuta a morbillo. 	<ul style="list-style-type: none"> Il vaccino anti-morbillo, parotite e rosolia è a virus vivi attenuati. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. 	[6, 16-22]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione contro il morbillo è raccomandata in tutti i bambini HIV positivi che abbiano raggiunto una conta linfocitaria T CD4+ >200 cellule/μL o una quota $>15\%$, utilizzando la schedula vaccinale per la popolazione generale [BII]. I bambini sani che convivono con pazienti HIV positivi dovrebbero essere vaccinati per il morbillo se non immuni [BIII].</i>		
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> Età > 6 mesi. Aumento complicanze severe in individui ad alto rischio con aumento significativo della morbilità, ospedalizzazione e mortalità. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare vaccini inattivati. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione in accordo con le indicazioni nazionali. Possibile risposta immune inferiore. 	[23-28, 56]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>In corso di infezione da HIV si può avere una risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale inferiore rispetto quella di bambini HIV negativi. Tuttavia la vaccinazione antinfluenzale deve essere effettuata nei bambini HIV positivi di età > 6 mesi, secondo i tempi e le dosi stabilite a livello nazionale [AII].</i>		
Pneumococco	<ul style="list-style-type: none"> Tutti. I bambini con infezione da HIV hanno un rischio elevato di malattia pneumococcica invasiva se comparati a bambini non infetti. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare PCV 13 (+ 1 dose di PPV 23 almeno dopo almeno 6 mesi se età > 2 anni). Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. Considerare 1 dose di PPV 23 dopo 5-10 anni. 	[29-32, 56]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione antipneumococcica è ben tollerata ed efficace anche nei bambini HIV positivi [AII].</i>		
Meningococco	<ul style="list-style-type: none"> Tutti i bambini vanno vaccinati contro il meningococco C. Se, oltre l'infezione da HIV, sussiste almeno un'altra condizione di rischio (asplenia, deficit splenico, deficit di fattori del complemento, trattamento con Eculizumab, viaggi in aree endemiche, ecc.) vaccinare con 2 dosi di MCV4, distanziate di 8-12 settimane, anche se già vaccinati con MenC. Rischio aumentato di contrarre l'infezione e sviluppare la malattia, documentato per le persone in AIDS. 	<ul style="list-style-type: none"> Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. I CDC raccomandano richiami ogni 5 anni (nei bambini <7 anni di età il primo richiamo è indicato dopo 3 anni) per le persone con fattori di rischio che permangono nel tempo. Un vaccino contro il sierogruppo B è stato da poco autorizzato. Nessuna decisione è stata finora presa riguardo all'uso di questo vaccino. 	[33-39, 56]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La somministrazione di vaccino monovalente contro il meningococco C deve essere effettuata in tutti i soggetti HIV positivi di età inferiore a 25 anni [AII]. La vaccinazione è inoltre raccomandata in caso di situazioni particolari impiegando il vaccino quadrivalente coniugato e includendo anche coloro già vaccinati contro il meningococco C [AII]. Possono essere considerati richiami in bambini HIV+, con altri fattori di rischio persistenti, per mantenere adeguato il titolo anticorpale nel tempo [BII].</i>		
Varicella	<ul style="list-style-type: none"> Solo se con conta percentuale dei linfociti T CD4+ \geq 15% (standard da preferire nei bambini fino a 5 anni) o >200 cellule/μL. In bambini HIV positivi l'infezione da varicella può dare manifestazioni cliniche più severe, una durata della malattia prolungata e rischio di complicanze più elevato. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccino a virus vivo attenuato. Tempi, n. dosi e modalità di somministrazione come da indicazioni nazionali. Se la vaccinazione non è praticabile, è raccomandata quella delle persone suscettibili conviventi. Consigliabile immunizzazione passiva con immunoglobuline VZV in caso di esposizione di bambini HIV+ non vaccinati entro 96 ore. 	[22, 40-45, 56]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>La vaccinazione antivariella può essere effettuata in bambini HIV positivi con buoni livelli di linfociti T CD4+. Bassi livelli di linfociti T CD4+ rappresentano una controindicazione alla somministrazione del vaccino antivariella [BII].</i>		
Papilloma virus umano (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> Tutti a partire da 9 anni. La strategia vaccinale di più sicuro impatto per la prevenzione delle infezioni da HPV è quella che interviene nella fase pre-adolescenziale (9-12 anni) in considerazione dell'assenza pressoché totale di occasioni di trasmissione sessuale del contagio. 	<ul style="list-style-type: none"> Schedula standard (3 dosi) in età pre-puberale. 	[4, 46-52]
RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	<i>Nelle bambine e nei bambini HIV+ è raccomandata la somministrazione di vaccino anti-HPV secondo una schedula standard di 3 dosi in età pre-puberale [AIII].</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione antitubercolare con BCG. Assolutamente sconsigliata. BCG è il solo vaccino che è controindicato nei bambini HIV+ in Europa. L'OMS raccomanda che i bambini HIV+ non debbano essere vaccinati con il vaccino BCG perché il rischio di una malattia disseminata da <i>Mycobacterium bovis</i> è significativo [53-55]. Bambino HIV+ con sconosciuta o incompleta storia di vaccinazioni: <ul style="list-style-type: none"> <i>Epatite B:</i> effettuare la sierologia anticorpale. In assenza di anticorpi protettivi, effettuare un ciclo completo di vaccinazione. <i>Pneumococco, Meningococco C, Haemophilus influenzae b:</i> somministrare la dose vaccinale adeguata all'età e controllare il titolo anticorpale (se possibile). <i>Tetano, Morbillo, Varicella, Rosolia:</i> effettuare la sierologia anticorpale, somministrare una dose di vaccino e ritestare [4]. 			

FARMACI EQUIVALENTI IN HIV/AIDS

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

Le molecole disponibili, di cui due al momento non in commercio nel nostro paese, sono numerose (26), appartenenti a più classi (5). La maggior parte di quelle registrate sono ancora oggi utilizzate. Alcune, per diverse ragioni, non vengono più consigliate. La disponibilità di co-formulazioni (Fixed Dose Combinations, FDC) finalizzata a favorire l'aderenza del paziente ai regimi prescritti ha contribuito a ridurre l'insorgenza del fallimento terapeutico e a facilitare la gestione quotidiana del trattamento nella maggior parte dei pazienti trattati. Alcune co-formulazioni consentono, oggi, al paziente di assumere una compressa/die di terapia.

Entrata in commercio dei farmaci equivalenti

Alcune co-formulazioni includono molecole già fuori brevetto, altre lo saranno a breve o solo tra qualche anno. Alcune molecole, tutt'ora utilizzate nella pratica clinica, sono già fuori dalla copertura brevettuale ed altre lo saranno a breve. Di conseguenza, si profila un possibile scenario in cui la differenza di prezzo tra il farmaco equivalente e l'originatore potrebbe comportare un favorevole impatto (riduzione dei costi) sulla terapia antiretrovirale con il passaggio da originatore a equivalente per le singole molecole. Al contempo, tale scenario potrebbe introdurre il rischio di scomposizione delle FDC con un possibile impatto sull'aderenza dei pazienti alla terapia.

I farmaci equivalenti hanno contribuito a raggiungere obiettivi di cura e trattamento di notevole importanza e impatto, tuttavia gli standard di cura e i risultati ottenuti nel nostro paese (percentuale > 85% dei pazienti in trattamento con carica virale plasmatica non rilevabile) sono irrinunciabili. Inequivocabile e ben noto è, infatti, il doppio ruolo positivo di questo marcatore sia in termini di salute dell'individuo (garanzia di una prospettiva di vita a lungo termine) sia in termini di riduzione della trasmissione del virus. La continuità degli standard raggiunti nel nostro paese, che hanno in larga misura le FDC attualmente disponibili come protagoniste, è certamente una risorsa importante per garantire l'adesione ad un percorso di cura quotidiano e *long-life*. L'appropriatezza di un regime di terapia antiretrovirale, come descritto dalle principali Linee Guida nazionali e internazionali sulla materia, è anche basata sulla convenienza di assunzione del regime da parte del paziente al fine di ottenere miglior risultato terapeutico possibile.

Principi d'impiego

Si ritiene pertanto, seppur in mancanza di consistenti dati di letteratura finalizzati a questo obiettivo, al fine anche di garantire un responsabile impiego delle risorse, di proporre i seguenti principi d'impiego (qualitativi) per l'introduzione delle specialità medicinali equivalenti, i quali trovano riscontro in molte parti delle presenti Linee Guida, con la premessa che riguarda la necessità di *garantire, comunque, la continuità e l'appropriatezza del regime terapeutico attraverso un'omogenea e non sporadica disponibilità territoriale delle specifiche specialità medicinali prescelte*:

- Condividere con il paziente la scelta del regime terapeutico;
- Selezionare attentamente il paziente, evitando chi presenta fattori noti di rischio di non aderenza;
- Valutare con attenzione l'aderenza, in occasione delle visite cliniche programmate;
- Identificare precocemente potenziali fattori favorevoli all'insuccesso virologico.

E' comunque auspicabile l'effettuazione di studi clinici istituzionali su questa materia, che confrontino tollerabilità ed efficacia di diversi regimi con FDC e con regimi scomposti con l'introduzione di singole molecole equivalenti.

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI GENERALI

Sezione 1 - Adulti e Adolescenti

VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

1. National Collaborating Centre for Primary Care. Medicines concordance and adherence: involving adults and carers in decisions about prescribed medicines. National Clinical Practice Guideline Number 76. 2009. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG76>.
2. Prochaska JO, Di Clemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am. Psychol.* 1992 Sep; 47 (9):1102-14.
3. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ.* 2003 Nov 15;327 (7424):1144-6.
4. Glass TR, De Geest S, Hirschel B, Bategay M, Furrer H, Covassini M, Vernazza PL, Bernasconi E, Rickenboch M, Weber R, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther.* 2008;13 (1):77-85.
5. Ickovics JR, Meade CS. Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS Care* 2002 Jun;14 (3): 309-18.
6. Williams I, Churchill D et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. 30th April 2012.
7. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, Cailleton V, Lepout C, Moatti JP; APROCO Cohort Study Group. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 38-45.
8. Preau M, Lepout C, Villes V, Michelet C, Collin F, Carrieri MP, Ragnaud JM, Taieb A, Raffi F, Spire B; ANRS CO-8 APROCO Study Group. Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV-infected persons treated with antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008; 47: 467-471.
9. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-187.
10. Kacaneck D, Jacobson DL, Spiegelman D, Wanke C, Wilson IB. Incident depression symptoms are associated with poorer HAART adherence: a longitudinal analysis from the Nutrition for Healthy Living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 53: 266-272.
11. Montaner JS. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. *Top Antivir Med.* 2013 Jul-Aug;21(3):110-4.
12. Ramadanovic B, Vasarhelyi K, Nadaf A, Wittenberg RW, Montaner JS, Wood E, Rutherford AR. Changing risk behaviours and the HIV epidemic: a mathematical analysis in the context of treatment as prevention. *PLoS One.* 2013 May 6;8(5):e62321. doi: 10.1371/journal.pone.0062321.
13. Haire B, Kaldor JM. Ethics of ARV based prevention: treatment-as-prevention and PrEP. *Dev World Bioeth.* 2013 Aug;13(2):63-9. doi: 10.1111/dewb.12026. Epub 2013 Apr 17.
14. Ippolito G, Rezza G. HIV treatment as prevention: population effect vs. individual protection? *Ann Ig.* 2013 Mar-Apr;25(2):93-7.
15. Cohen J. Treatment as prevention, real world. *Science.* 2013 Feb 22;339(6122):901.

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

1. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996 May 24;272(5265):1167-70. Erratum in: *Science* 1997 Jan 3;275(5296):14.
2. Cozzi-Lepri A, Miller V, Phillips AN, Rabenau H, Sabin CA, Staszewski S. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pretherapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001; 15:47-54.
3. Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011; 25: 2269-2278.
4. Paba P, Fabeni L, Cicciozzi M, Perno CF, Ciotti M. Performance evaluation of the COBAS/TaqMan HIV-1 v2.0 in HIV-1 positive patients with low viral load: a comparative study. *J Virol Methods* 2011;173(May (2)):399-402.
5. Wirden M, Tubiana R, Fourati S, Thevenin M, Simon A, Canestri A, Ait-Arkoub Z, Soulie C, Marcelin AG, Katlama C, Calvez V. Upgraded Cobas AmpliPrep-Cobas TaqMan Version 2.0 HIV-1 RNA Quantification Assay versus First Version: Correction of Underestimations. *J Clin Microbiol.* 2011 Jul;49 (7):2700-2.
6. Karasi JC, Dziezusk F, Quenney L, et al. High correlation between the Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0 and the Abbott m2000 Real Time HIV-1 assays for quantification of viral load in HIV-1 B and non-B subtypes. *J Clin Virol.* 2011 Nov;52(3):181-6. Epub 2011 Aug 3.
7. Do T, Duncan J, Butcher A, Liegler T. Comparative frequencies of HIV low-level viremia between real-time viral load assays at clinically relevant thresholds. *J Clin Virol.* 2011 Dec;52 Suppl 1:S83-9. Epub 2011 Oct 12.
8. Sauné K, Delaunay C, Raymond S, Nicot F, Boineau J, Pasquier C, Izopet J. Analytical sensitivity of three real-time PCR assays for measuring subtype B HIV-1 RNA. *J Clin Virol.* 2013 May;57(1):80-3.
9. Amendola A, Milia MG, Ghisetti V, Brega C, Zaccaro P, Capobianchi MR. Accuracy of a commercial real-time polymerase chain reaction-based system for measurement of HIV RNA levels around the limit of quantification of the assay. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 1;48(11):1630-1.
10. Sire JM, Vray M, Merzouk M, Plantier JC, Pavie J, Maylin S, Timsit J, Lascoux-Combe C, Molina JM, Simon F, Delaunay C. Comparative RNA quantification of HIV-1 group M and non-M with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 and Abbott Real-Time HIV-1 PCR assays. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Mar 1;56 (3):239-43.
11. Bonora S, Nicastrì E, Calcagno A, Gonzalez de Requena D, D'Etto G, Sarmati L, Palmisano L, Vullo V, Di Perri G, Andreoni M. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):400-5.
12. Amendola A, Bloisi M, Marsella P, Sabatini R, Bibbò A, Angeletti C, Capobianchi MR. Standardization and performance evaluation of "modified" and "ultrasensitive" versions of the Abbott RealTime HIV-1 assay, adapted to quantify minimal residual viremia. *J Clin Virol.* 2011 Jul 14.
13. Yukl SA, Li P, Fujimoto K, Lampiris H, Lu CM, Hare CB, Deeks SG, Liegler T, Pandori M, Havlir DV, Wong JK. Modification of the Abbott Real Time assay for detection of HIV-1 plasma RNA viral loads less than one copy per milliliter. *J Virol Methods.* 2011 Aug;175(2):261-5.
14. Marcelin A-G, Lambert-Niclot S, Peytavin G, et al. Baseline HIV RNA Ultrasensitive Assay and Viral DNA Predict Rise in Plasma Viral Load in Patients of MONOI-ANRS 136 Trial (DRV/r Monotherapy vs 2 NRTI + DRV/r). 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 27- March 2, 2011. Paper #533.
15. Gianotti N, Galli L, Racca S, et al. Residual viraemia does not influence 1 year virological rebound in HIV-infected patients with HIV RNA persistently below 50 copies/mL. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jan;67(1):213-7. Epub 2011 Oct 10.
16. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Apr 4. [Epub ahead of print]
17. Charpentier C, Landman R, Lauouenan C, et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2012 May 29.
18. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? *Bollettino di informazione sui farmaci XIII* 2006 n.5:217-221.
19. 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. February 12, 2013; 1-239. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
20. Santoro MM, Armenia D, Alteri C, Flandre P, Calcagno A, Santoro M, Gori C, Fabeni L, Bellagamba R, Borghi V, Forbici F, Latini A, Palamara G, Libertone R, Tozzi V, Boumisi E, Tommasi C, Pinnetti C, Ammassari A, Nicastrì E, Buonominni A, Svicher V, Andreoni M, Narciso P, Mussini C, Antinori A, Ceccherini-Silberstein F, Di Perri G, Perno CF. Impact of pre-therapy viral load on virological response to modern first-line HAART. *Antivir Ther.* 2013 Jan 23.
21. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol.* 2013 Jun 17;2013:481314.
22. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgudice 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.
23. 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.
24. Corzilius 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.
25. Sax PE, Islam R, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Goldie SJ, Sadownik SN, Freedberg KA. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1316-23. Epub 2005 Sep 23.
26. Codoñer FM, Pou C, Thielien A, et al. Added value of deep sequencing relative to population sequencing in heavily pre-treated HIV-1-infected subjects. *PLoS One.* 2011;6(5):e19461. Epub 2011 May 13.

27. 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.
28. 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, Castelnovo F, Maggi P, Tinelli C, Carosi G; RADARMASTER 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.
29. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev* 2011; 13:77-108.
30. Paris SG, Boldrin C, Cruciani M, Nicolini G, Cerbaro I, Manfrin V, Dal Bello F, Franchin E, Franzetti M, Rossi MC, Cattelan AM, Romano L, Zazzi M, Andreoni M, Palù G. Both human immunodeficiency virus cellular DNA sequencing and plasma RNA sequencing are useful for detection of drug resistance mutations in blood samples from antiretroviral-drug-naïve patients. *J Clin Microbiol*. 2007 Jun;45(6):1783-8. Epub 2007 Apr 18.
31. 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.
32. Colafigli M, Torti C, Trearichi EM, et al; On behalf of the ARCA, UCSC and Brescia HIV resistance study groups. Evolution of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy from 2000 to 2010. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar 23.
33. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, Garcia F, Judd A, Porter K, Thiébaud R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):363-71.
34. Gonzalez-Serna A, Min JE, Woods C, Li J, Harrigan PR, Swenson LC. Low level HIV viremia and drug resistance testing. In: Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, 2013. Poster 601.
35. Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, Alteri C, Di Pinto D, Forbici F, Bertoli A, Di Carlo D, Gori C, Carta S, Fedele V, D'Arrigo R, Berno G, Ammassari A, Pinnetti C, Nicastri E, Latini A, Tommasi C, Boumris E, Petrosillo N, D'Offizi G, Andreoni M, Ceccherini-Silberstein A, Antinori A, and Perno CF. Reliability and Clinical Relevance of the HIV-1 Drug-Resistance Test in Patients with Low Viremia Levels. *Accettato su Clinical Infectious Diseases*.
36. Swenson LC, Gonzalez-Serna A, Min J, Woods CK, Li JZ, Harrigan PR. HIV drug resistance occurring during low-level viraemia is associated with subsequent virological failure [abstract 32]. Program and abstracts of the International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies (Toronto, Canada). *Antiviral Ther* 2013; 18 Suppl 1:A40.
37. Cossarini F, Boeri E, Canducci F, et al. Integrase and fusion inhibitors transmitted drug resistance in naïve patients with recent diagnosis of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Feb;56(2):e51-4.
38. Hurt CB. Transmitted resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors: right on schedule. *Antivir Ther*. 2011;16(2):137-40.
39. 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.
40. Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med*. 2013 Feb-Mar;21(1):6-14.
41. HIV Drug Resistance Database, disponibile al sito <http://hivdb.stanford.edu/>
42. 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.
43. Melby T, Despirito M, Demasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 coreceptor use in triple class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response. *J Infect Dis* 2006 Jul 15; 194(2): 238-246.
44. 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.
45. Symons J, van Lelyveld SF, Hoepelman AI, van Ham PM, de Jong D, Wensing AM, Nijhuis M. Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66(4):890-5. Epub 2011 Jan 28.
46. Svicher V, Balestra E, Cento V, Sarmati L, Dori L, Vandenbroucke I, D'Arrigo R, Buonominì AR, Van Marck H, Surdo M, Saccomandi P, Mostmans W, Aerssens J, Aquaro S, Stuyver LJ, Andreoni M, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF. HIV-1 dual/mixed tropic isolates show different genetic and phenotypic characteristics and response to maraviroc in vitro. *Antiviral Res*. 2011 Apr;90(1):42-53. Epub 2011 Feb 22.
47. Ceccherini-Silberstein C, Alteri M, Surdo M, C. Puertas, P. Saccomandi, E. Balestra, D. Chapman, M. Lewys, B. Clotet, J. Martinez-Picado, H. Valdez, V. Svicher, C.F. Perno HIV-1 dual/mixed-tropic viruses can be inhibited in vitro as in vivo by maraviroc: a refined analysis from patients enrolled in the phase-Ib study-A4001029. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17-20 July 2011 Rome, Italy.
48. Gonzalez-Serna A, McGovern RA, Harrigan PR, Vidal F, Poon AF, Ferrando-Martinez S, Abad MA, Genebat M, Leal M, Ruiz-Mateos E. Correlation of the virological response to short-term maraviroc monotherapy with standard and deep-sequencing-based genotypic tropism prediction methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1202-7. Epub 2011 Dec 5.
49. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vézinet F, Clotet B, De Luca A, Dressler S, Garcia F, Geretti AM, Klimkait T, Korn K, Masquelier B, Perno CF, Schapiro JM, Soriano V, Sönnnerborg A, Vandamme AM, Verhoefstede C, Walter H, Zazzi M, Boucher CA; European Consensus Group on clinical management of tropism testing European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011 May;11(5):394-407.
50. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, et al. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol* 2010 Jul;33(3):195-206.
51. Sánchez V, Masiá M, Robledano C, et al. A highly sensitive and specific model for predicting HIV-1 tropism in treatment-experienced patients combining interpretation of V3 loop sequences and clinical parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jan;56(1):51-8.
52. Svicher V, Cento V, Rozera G, Abbate I, Santoro MM, Armenia D, Fabeni L, Bruselles A, Latini A, Palamara G, Micheli V, Rizzardini G, Gori C, Forbici F, Ippolito G, Andreoni M, Antinori A, Ceccherini-Silberstein F, Capobianchi MR, Perno CF. The genotypic false positive rate determined by V3 population sequencing can predict the burden of HIV-1 CXCR4-using species detected by pyrosequencing. *PLoS One*. 2013;8(1):e53603.
53. Thielens A, Lengauer T. Geno2pheno[454]: a Web server for the prediction of HIV-1 coreceptor usage from next-generation sequencing data. *Intervirology*. 2012;55(2):113-7. Epub 2012 Jan 24.
54. Traub MA, Icard V, Scholtes C, et al. Discordance in HIV-1 co-receptor use prediction by different genotypic algorithms and phenotype assay: intermediate profile in relation to concordant predictions. *J Med Virol*. 2012 Mar;84(3):402-13. doi: 10.1002/jmv.23209.
55. Raymond S, Delobel P, Rogez S, Encinas S, Bruel P, Pasquier C, Sandres-Sauné K, Marchou B, Massip P, Izopet J. Genotypic prediction of HIV-1 CRF01-AE tropism. *J Clin Microbiol*. 2013 Feb;51(2):564-70. doi: 10.1128/JCM.02328-12.
56. Diez-Fuertes F, Delgado E, Vega Y, Fernández-García A, Cuevas MT, Pinilla M, García V, Pérez-Álvarez L, Thomson MM. Improvement of HIV-1 coreceptor tropism prediction by employing selected nucleotide positions of the env gene in a Bayesian network classifier. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul;68(7):1471-85. doi: 10.1093/jac/dkt077. Epub 2013 Mar 19.
57. Svicher V, Alteri C, Montano M, et al.; DIVA group. Performance of genotypic tropism testing on proviral DNA in clinical practice: results from the DIVA study group. *New Microbiol*. 2012 Jan;35(1):17-25. Epub 2012 Jan 10.
58. Tu E, Swenson LC, Land S, Pett S, Emery S, Marks K, Kelleher AD, Kaye S, Kaiser R, Schuelter E, Harrigan R; MARCH Laboratory Group and the MARCH Study Group. Results of external quality assessment for proviral DNA testing of HIV tropism in the Maraviroc Switch collaborative study. *J Clin Microbiol*. 2013 Jul;51(7):2063-71.
59. Waters L, Mandalia S, Randell P, Wildfire A, Gazzard B, & Moyle, G. (2008). The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. *Clin Infect Dis*, 46, 1617-1623.
60. Nozza, S., Canducci, F., Galli, L., Cozzi-Lepri, A., Capobianchi, M. R., Ceresola, E. R. et al. (2012). Viral tropism by geno2pheno as a tool for predicting CD4 decrease in HIV-1-infected naïve patients with high CD4 counts. *J Antimicrob Chemother*, 67, 1224-1227.
61. De Rossi A, Zanchetta M, Vitone F, Antonelli G, Bagnarelli P, Buonaguro L, Capobianchi MR, Clementi M, Abbate I, Canducci F, Monchetti A, Riva E, Rozera G, Scagnolari C, Tagliamonte M, Re MC; SIVIM (Italian Society of Medical Virology) Group. Quantitative HIV-1 proviral DNA detection: a multicentre analysis. *New Microbiol*. 2010 Oct;33(4):293-302.
62. Rozera G, Abbate I, Bruselles A, Bartolini B, D'Offizi G, Nicastri E, Tommasi C, Capobianchi MR. Comparison of real-time PCR methods for measurement of HIV-1 proviral DNA. *J Virol Methods*. 2010 Mar;164(1-2):135-8.
63. TW Chun, D Murray, JS Justement, CW Hallahan, S Moir, C Kovacs, and AS. Fauci. Relationship Between Residual Plasma Viremia And The Size Of HIV Proviral DNA Reservoirs In Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:135-8.
64. Paris SG, Andreis S, Mengoli C, et al. Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):258-63. Epub 2011 Nov 30.
65. Sarmati L, Paris SG, Nicastri E, d'Ettorre G, Andreoni C, Dori L, Gatti F, Montano M, Buonominì AR, Boldrin C, Palù G, Vullo V, Andreoni M. Cellular HIV-1 DNA quantitation in patients during simplification therapy with protease inhibitor-sparing regimens. *J Med Virol*. 2007 Jul;79(7):880-6.
66. 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.
67. 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.

68. Burgard M, Boufassa F, Viard JP, Garrigue I, Ruffault A, Izopet J, Vabret A, Descamps D, Colson P, Seigneurin JM, Rouzioux C; ANRS AC11 Working Group. 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.
69. D'Etorre G, Lo Presti A, Gori C, Cella E, Bertoli A, Vullo V, Perno CF, Ciotti M, Foley BT, Ciccozzi M; HIV-2 Study Group. An HIV Type 2 Case Series in Italy: A Phylogenetic Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Sep;29(9):1254-9.
70. Costarelli S, Torti C, Rodella A, Baldanti F, Paolucci S, Lapadula G, Manca N, Quiros-Roldan E, Izzo I, Carosi G. Screening and Management of HIV-2-Infected Individuals in Northern Italy. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Jun;22(6):489-94.
71. Chan PA, Wakeman SE, Flanigan T, et al. HIV-2 diagnosis and quantification in high-risk patients. *AIDS Res Ther*. 2008;5:18.
72. Damond F, Benard A, Ruelle J, et al. Quality control assessment of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) viral load quantification assays: results from an international collaboration on HIV-2 infection in 2006. *J Clin Microbiol*. 2008;46(6):2088-2091.
73. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, et al. Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. *J Virol*. 1998;72(7):5425-5432.

DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA

1. Ledergerber B, J. D. Lundgren, A. S. Walker, C. Sabin, A. Justice, P. Reiss, C. Mussini, F. Wit, A. d'Arminio Monforte, R. Weber, G. Fusco, S. Staszewski, M. Law, R. Hogg, F. Lampe, M. J. Gill, F. Castelli, A. N. Phillips, and P. Collaboration. 2004. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 364:51-62.
2. Gourlay, A. J., C. van Tienen, S. S. Dave, T. Vincent, S. L. Rowland-Jones, J. R. Glynn, H. C. Whittle, and M. F. van der Loeff. 2012. Clinical predictors cannot replace biological predictors in HIV-2 infection in a community setting in West Africa. *Int J Infect Dis* 16:e337-343.
3. Taylor, JM, Fahey, IL, Detels, R, Giorgi, JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989;2:114-124
4. Hunt, PW, Cao, HL, Muzoore, C, Ssewanyana, I, Bennett, J, Emenyonu, N, Kembabazi, A, Neilands, TB, Bangsberg, D, deeks, SG, Martin, JN. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25
5. Sousa, A. E., J. Carneiro, M. Meier-Schellersheim, Z. Grossman, and R. M. Victorino. 2002. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 169:3400-3406.
6. Drain, P. K., R. Kupka, G. I. Msamanga, W. Urassa, F. Mugusi, and W. W. Fawzi. 2007. C-reactive protein independently predicts HIV-related outcomes among women and children in a resource-poor setting. *AIDS* 21:2067-2075.
7. Feldman, J. G., P. Goldwasser, S. Holman, J. DeHovitz, and H. Minkoff. 2003. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32:210-214.
8. Jaffar, S., M. S. Van der Loeff, J. Eugen-Olsen, T. Vincent, R. Sarje-Njje, P. Ngom, A. M. Meyer, N. Berry, P. Aaby, and H. Whittle. 2005. Immunological predictors of survival in HIV type 2-infected rural villagers in Guinea-Bissau. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21:560-564.
9. Kuller, L. H., R. Tracy, W. Bellosso, S. De Wit, F. Drummond, H. C. Lane, B. Ledergerber, J. Lundgren, J. Neuhaus, D. Nixon, N. I. Paton, J. D. Neaton, and I. S. S. Group. 2008. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 5:e203.
10. Ostrowski, S. R., J. Gerstoft, B. K. Pedersen, and H. Ullum. 2003. Impaired production of cytokines is an independent predictor of mortality in HIV-1-infected patients. *AIDS* 17:521-530.
11. Ostrowski, S. R., T. Piironen, G. Høyer-Hansen, J. Gerstoft, B. K. Pedersen, and H. Ullum. 2005. High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39:23-31.
12. Sandler, N. G., H. Wand, A. Roque, M. Law, M. C. Nason, D. E. Nixon, C. Pedersen, K. Ruxrungtham, S. R. Lewin, S. Emery, J. D. Neaton, J. M. Brenchley, S. G. Deeks, I. Sereti, D. C. Douek, and I. S. S. Group. 2011. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* 203:780-790.
13. Marchetti, G., A. Cozzi-Lepri, E. Merlini, G. M. Bellistri, A. Castagna, M. Galli, G. Verucchi, A. Antinori, A. Costantini, A. Giacometti, A. di Caro, A. D'Arminio Monforte, and I. F. S. Group. 2011. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS* 25:1385-1394.
14. Fahey, J. L., J. M. Taylor, B. Manna, P. Nishanian, N. Aziz, J. V. Giorgi, and R. Detels. 1998. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. *AIDS* 12:1581-1590.
15. Havlir, D. V., F. J. Torriani, R. D. Schrier, J. Y. Huang, M. M. Lederman, K. A. Chervenak, and W. H. Boom. 2001. Serum interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, soluble type II TNF receptor, and transforming growth factor beta levels in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals with Mycobacterium avium complex disease. *J Clin Microbiol* 39:298-303.
16. Lau, B., A. R. Sharrett, L. A. Kingsley, W. Post, F. J. Palella, B. Visscher, and S. J. Gange. 2006. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 166:64-70.
17. Medrano, F. J., M. Leal, D. Arienti, C. Rey, A. Zagliani, Y. Torres, A. Sanchez-Quijano, E. Lissen, and M. Clerici. 1998. Tumor necrosis factor beta and soluble APO-1/Fas independently predict progression to AIDS in HIV-seropositive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14:835-843.
18. Morlat, P., E. Pereira, P. Clayette, N. Derreudre-Bosquet, J. L. Ecobichon, O. Benveniste, M. Saves, C. Lepout, and A. C. A.-C. S. Group. 2008. Early evolution of plasma soluble TNF-alpha p75 receptor as a marker of progression in treated HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24:1383-1389.
19. Rodger, A. J., Z. Fox, J. D. Lundgren, L. H. Kuller, C. Boesecke, D. Gey, A. Skoutelis, M. B. Goetz, A. N. Phillips, and I. S. f. m. o. A. T. S. S. Group. 2009. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 200:973-983.
20. Sabin, C. A., A. Griffioen, T. T. Yee, V. C. Emery, E. Herrero-Martinez, A. N. Phillips, and C. A. Lee. 2002. Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfecting with hepatitis C virus: a longitudinal study. *Lancet* 360:1546-1551.
21. Sevigny, J. J., S. M. Albert, M. P. McDermott, G. Schifitto, J. C. McArthur, N. Sacktor, K. Conant, O. A. Selnes, Y. Stern, D. R. McClernon, D. Palumbo, K. Kiebertz, G. Riggs, B. Cohen, K. Marder, and L. G. Epstein. 2007. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol* 64:97-102.
22. Zangerle, R., S. Steinhuber, M. Sarcotti, M. P. Dierich, H. Wächter, D. Fuchs, and J. Möst. 1998. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1-infected individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 116:228-239.
23. Kalayjian, R. C., R. N. Machekano, N. Rizk, G. K. Robbins, R. T. Gandhi, B. A. Rodriguez, R. B. Pollard, M. M. Lederman, and A. Landay. 2010. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 201:1796-1805.
24. Mildvan, D., J. Spritzler, S. E. Grossberg, J. L. Fahey, D. M. Johnston, B. R. Schock, and J. Kagan. 2005. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 40:853-858.
25. El-Bejjani, D., S. L. Hazen, W. Mackay, N. E. Glass, T. Hulgan, M. Tungisripat, and G. A. McComsey. 2008. Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. *HIV Clin Trials* 9:207-211.
26. Glencross, D. K., G. Janossy, L. M. Coetzee, D. Lawrie, L. E. Scott, I. Sanne, J. A. McIntyre, and W. Stevens. 2008. CD8/CD38 activation yields important clinical information of effective antiretroviral therapy: findings from the first year of the CIPRA-SA cohort. *Cytometry B Clin Cytom* 74 Suppl 1:S131-140.
27. Kestens, L., G. Vanham, C. Vereecken, M. Vandendruaene, G. Vercauteren, R. L. Colebunders, and P. L. Gigase. 1994. Selective increase of activation antigens HLA-DR and CD38 on CD4+ CD45RO+ T lymphocytes during HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 95:436-441.
28. Leliggowicz, A., J. Feldmann, A. Jaye, M. Cotten, T. Dong, A. McMichael, H. Whittle, and S. Rowland-Jones. 2010. Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection. *J Infect Dis* 201:114-122.

PERCHÉ E QUANDO INIZIARE

INTRODUZIONE

1. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4 T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:218-30.
2. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al; SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013;368:207-17.
3. Hogan CM, Degnutola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al; A5217 Study Team. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012;205:87-96.
4. Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, O'Callaghan CA, Kelleher AD, Whelan JA, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3382-7.
5. Rosenberg ES, Altfield M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000;407(6803):523-6.
6. 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.
7. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(9):553-63.
8. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, Juraiaas S, Verbon A, Brinkman K, et al; Primo-SHM Study Group. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012;9:e1001196.
9. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergaeten C, Sereti I, de Souza M, et al. (2012) Impact of Multi-Targeted Antiretroviral Treatment on Gut T Cell Depletion and HIV Reservoir Seeding during Acute HIV Infection. *PLoS ONE* 7(3): e33948.
10. Sa'ez-Cirio'n A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, et al. (2013) Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 9(3): e1003211.
11. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med*. 2006;3(12):e484.

INFEZIONE ACUTA

- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998;339:33-9.
- Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257-64.
- Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3 (1):10-15.
- 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.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwam M, Matte C, et al. High rates of forward transmission events after acute/ early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007; 195:951-959.
- 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.
- Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4 T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368:218-30.
- Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al; SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med.* 2013;368:207-17
- Grijnsen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, et al; Primo-SHM Study Group. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med.* 2012;9:e1001196.
- Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ, O'Callaghan CA, Kelleher AD, Whelan JA, et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(7):3382-7.
- Rosenberg ES, Altfield M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature.* 2000;407(6803):523-6.
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3(12):e484.
- Ananworanich J, Schuetz A, Vandergaeten C, Sereti I, de Souza M, et al. (2012) Impact of Multi-Targeted Antiretroviral Treatment on Gut T Cell Depletion and HIV Reservoir Seeding during Acute HIV Infection. *PLoS ONE* 7(3): e33948.
- Sa'ez-Cirio'n A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, et al. (2013) Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 9(3): e1003211.

INFEZIONE CRONICA

- Emery S et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART) -naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*, 2008; 197:1133-1144.
- Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Eng J Med*, 2010; 363:257-265.
- Badri M et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS* 2004; 18:1159-1168.
- Moha R et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV infected adults in west Africa. *AIDS*; 2007, 21:2483-2491.
- Wong KH et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. *AIDS Patient Care and STDs* 2007; 21:106-115.
- Sterne JA et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352-1363.
- 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.
- Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis.* 2010;50:585-596.
- Estrella M, Fine DM, Gallant JE, et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2006;43:377-380.
- Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2809-2813.
- Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2412-2420.
- 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.
- Mellgren A, Antinori A, Cinque P, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2005;10:701-707.
- Robertson KR et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007. 21: 1915-21.
- Cysique LA, Vaïda 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.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921-1926.
- Mathews 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.
- Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006;44:1110-1116.
- 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.
- Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, Lingappa JR, Celum C; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet.* 2010 ;375:2092-8.
- Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, Quinn TC, Serwadda D. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011 ;25:473-7.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley Met al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 ;365:493-505.
- Cozzi Lepri A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS*, 2001, 15:983-990.
- Mocroft A, Phillips AN; Fisher M, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370: 407-413.
- 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.
- The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24(1): 123-137.
- The HIV-CAUSAL Collaboration; When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study; *Ann Intern Med* 2011; 154(8): 509-515.
- Plettenberg A et al. Impact of earlier HAART initiation on the immune status and clinical course of treated patients on the basis of cohort data of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Infection*, 2011, 39:3-12.
- The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 500/mm3 compared with the general population: evidence from a large . *International Journal of Epidemiology* 2012;41:433-445.
- Lucero C, Torres B, León A, et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm³. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29:1161-7.
- The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS.* 2008;22:1463-1473.
- Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS.* 2010;24(16):2469-2479.
- Brau N, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol.* 2006;44(1):47-55.
- Ragni MV, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia.* 2009;15(2):552-558.

TEMPISTICA PER L'INIZIO cART IN SOGGETTI CON AIDS O CON NEOPLASIE NON-AIDS DEFINENTI

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

6. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-1501.
7. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1471-1481.
8. Havlir DV, Kendall MA, Ivo P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
9. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-1383
10. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, Hakim JG. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(11): 50: 1532-8.
11. 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.
12. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013 ;(8):1165-73.
13. 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.
14. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72:10-20.

COME INIZIARE

1. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
2. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve 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-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jan 1;47(1):74-8.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361:2230-2240.
5. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Feinberg J, Tashima K, Murphy RL, Fischl MA; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
6. Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Pappa KA, Woodward WC, Patterson K, Bolivar H, Benson CA, Collier AC; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Daar ES Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 5;154(7):445-56.
7. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peoples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2095-106.
8. Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, Miller MD, McColl DJ; Study 934 Team. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naïve subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Oct 1;52(2):209-21.
9. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. *AIDS*. 2012 Apr 26.
10. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1038-46. Epub 2004 Sep 10.
11. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetochisakd P, Lazzarin A, Orkin C, Rhamé F, Stellbrink HJ, Li T, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, Boven K; ECHO, THRIVE study groups. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS*. 2013 Mar 27;27(6):939-50.
12. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, Bloch M, Garner W, Guyer B, Williams S, Chuck S, Vanveggel S, Deckx H, Stevens M. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. 2013 May-Jun;14(3):81-91.
13. Molina JM, Clumeck N, Orkin C, Rimsky L, Vanveggel S, Stevens M; ECHO and THRIVE Study Groups. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load $\geq 100,000$ copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. *HIV Med*. 2013 Aug 28.
14. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir. Ther*. 2011; 16(3):339-348
15. DeJesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract*. 2011 Dec;65(12):1240-9.
16. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzaczec D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16(5):759-69.
17. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetochisakd 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.
18. Uy J, Yang R, Wirtz V, Sheppard L, Farajallah A, McGrath D. Treatment of advanced HIV disease in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients receiving once-daily atazanavir/ritonavir or twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *AIDS Care*. 2011 Nov;23(11):1500-4. Epub 2011 Jul 7.
19. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, Workman C, Dierynck I, Sekar V, Abele 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.
20. Fourie J, Flamm J, Rodriguez-French A, Kilby D, Domingo P, Lazzarin A, Ballesteros J, Sosa N, Van De Castele T, DeMasi R, Spinoza-Guzman S, Lavreys L. Effect of baseline characteristics on the efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir in HIV-1-infected, treatment-naïve ARTEMIS patients at week 96. *HIV Clin Trials*. 2011 Nov-Dec;12(6):313-22.
21. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Van de Castele T, Lathouwers E, and Spinoza-Guzman S. ARTEMIS: 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) versus lopinavir (LPV/r) in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *J of the International AIDS Society* 2010, 13 (suppl 4):P3
22. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*. 2011;16(1):99-108.
23. Feinberg J, Clotet B, Khuong MA, et al. Once-daily dolutegravir is superior to darunavir/ritonavir in antiretroviral naïve adults: 48 week results from FLAMINGO (ING114915). 53rd ICAAC. September 10-13, 2013. Denver. Abstract H-1464.
24. Nishijima T, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted darunavir and abacavir/lamivudine for treatment-naïve patients: a pilot study. *AIDS*. 2012 Mar 13;26(5):649-51.
25. Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, Young B, Katlama C, Gatell-Artigas JM, Arribas JR, Nelson M, Campbell H, Zhao J, Rodgers AJ, Rizk ML, Wenning L, Miller MD, Hazuda D, DiNubile MJ, Leavitt R, Isaacs R, Robertson MN, Sklar P, Nguyen BY; QDMRK Investigators. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Dec;11(12):907-15. Epub 2011 Sep 18. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2011 Dec;11(12):895.
26. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term Treatment With Raltegravir or Efavirenz Combined With Tenofovir/Emtricitabine for Treatment-Naïve Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients: 156-Week Results From STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011 October 15;53(8):807–816. 2011.
27. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 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.
28. DeJesus E et al. "Raltegravir-based Therapy Demonstrates Superior Virologic Suppression and Immunologic Response Compared with Efavirenz-based Therapy, with a Favorable Metabolic Profile Through 4 Years in Treatment-naïve Patients: 192 Week Results from STARTMRK" IDSA 2011, Abstract 405.
29. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzaczec D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
30. F Raffi, H Jaeger, D Motta, H Albrecht, E Belonosova, J Gatell, J-G Baril, P Domingo, C Brennan, S Almond, S Min; Dolutegravir is Non-Inferior to Raltegravir and Shows Durable Response Through 96 Weeks: Results From the SPRING-2 Trial; Poster TULBPE17 – 7° IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention Kuala Lumpur 2013.

31. Young B, Vanig T, DeJesus E, Hawkins T, St Clair M, Stancil B, Ha B, Shield Study Team. 96-week results of a pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the SHIELD trial. *HIV Clin Trials*. 2011 Jul-Aug;12(4):228-33.
32. C Cohen, D Wohl, J Arribas, K Henry, M Bloch, W Towner, H Wang, A Shave, S De-Oertel and T Fralich: STaR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Has Non-Inferior Efficacy Compared to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF and Improves Patient Reported Outcomes: Poster TUPE284 – 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention Kuala Lumpur 2013.
33. D. Cooper, A. Zolopa, J. Rockström, C. Orkin, H.J. Stellbrink, S. Walmsley, L. Zhong, M. Fordyce, M. Rhee, J. Szwarcberg; Subgroup analyses of 96-week efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF; Poster TUPE281 – 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention Kuala Lumpur 2013.
34. Clumeck N, Molina J-M, Henry K, Gathe J, Rockstroh J, DeJesus E, Wei X, White K, Fordyce M, Rhee M, Szwarcberg J. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) Has Durable Efficacy and Differentiated Safety Compared to Atazanavir Boosted by Ritonavir plus Emtricitabine/Tenofovir DF at Week 144 in Treatment-naïve HIV-1 Infected Patients. EACS 2013, Oral Presentation LBPS7/2.
35. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G on behalf of the SINGLE investigators. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807-18.
36. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*. Jun 17 2010;362(24):2282-2294.
37. 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.
38. 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.
39. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzaczmer 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.
40. 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.
41. 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-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 14;292(2):191-201.
42. Cassetti I, Madruga JV, Etzel A, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUPE0057.
43. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, Fredrick LM, Podzaczmer TJ, Nilius AM. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin Trials*. 2011 Sep-Oct;12(5):255-67.
44. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe JC Jr, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podzaczmer TJ, Norton M, Nilius A. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral (ARV)-naïve Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Jun 25.
45. Bedimo R, Drechsler H, Cutrell J, Jain M, Tebas P, Maalouf N. RADAR study: week 48 safety and efficacy of raltegravir combined with boosted darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients: impact on bone health. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, June 30-July 3, 2013, Kuala Lumpur. Abs WEPE512.
46. S. Nozza, L. Galli, A. Antinori, M. Di Pietro, C. Tommasi, M. Zaccarelli, R. Fezza, S. Bonora, G. Tambussi, A. Lazzarin, VEMAN Study Group. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. IAS Conference, Rome July 2011, abs CDB325.
47. Cahn P, Dual Therapy with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) is Non-inferior to Standard Triple Drug Therapy in Naïve HIV-1 Infected Subjects: 48-week Results of the GARDEL Study. EACS 2013, Oral Presentation, LBPS7/6.
48. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Peytavin G, Spire B, Allavena C, Diemer M, May T, Schmit JL, Duong M, Calvez V, Lang JM. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Feb;63(2):380-8. Epub 2008 Nov 25.

OTTIMIZZAZIONE

RIDUZIONE DEL NUMERO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI

1. Negro E, Moltó J, Burger D, Côté H, Miró O, Ribalta J, Martínez E, Puig J, Ruiz L, Salazar J, López S, Montaner J, Rey-Joly C, Clotet B. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral experienced patients (NEKA study). *J AIDS* 2005;38:47-52.
2. Negro E, Miró O, Rodríguez-Santiago B, Garrabou G, Estany C, Masabeu A, Force L, Barrufet P, Cucurull J, Domingo P, Alonso-Villaverde C, Bonjoch A, Morén C, Pérez-Alvarez N, Clotet B; MULTINEKA Study Group. Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):892-900.
3. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, Eaton ME, Del Rio C, Lennox JL. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Apr 20.
4. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, Ciccarelli N, Farina S, Sidella L, D'Avino A, Mondì A, Cingolani A, Tamburrini E, Murri R, Navarra P, Cauda R, De Luca A. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and lamivudine for treatment Simplification, ATLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jun;68(6):1364-7.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. D'Arminio Monforte A, Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Pinnetti C, Andreoni M, Di Perri G, Galli M, Poli A, Costantini A, Orofino G, Maggiolo F, Mazzarello G, Ceslasia B, Luciani F, Lazzarin A, Rizzardini G, Bonfanti P, Perno CF, Antinori A. Durability of lopinavir/ritonavir mono-therapy in individuals with viral load \leq 50 copies/mL in the observational setting. *Antiv Ther* 2013 (in stampa).
9. Cahn P, Montaner J, Junod P, Patterson P, Krolewiecki A, Andrade-Villanueva J, Cassetti I, Sierra-Madero J, Casiro AD, Bortolozzi R, Lupo SH, Longo N, Rampakakis E, Ackad N, Sampalis JS. Pilot, Randomized Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of Simplified LPV/r Maintenance Therapy in HIV Patients on the 1st PI-Based Regimen. *PLoS ONE* 6(8): e23726. doi:10.1371/journal.pone.0023726.
10. 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.
11. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, Rubio R, González-García J, Miralles P, Pérez-Elias MJ, Ocampo A, Hernandez A, Estrada V, Clotet B, Podzaczmer 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.
12. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, Cavassini M, Yerly S, Vernazza PL; Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2347-54. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833db9a1.
13. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load \leq 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012 Aug;13(7):398-405.
14. Valantín MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabié A, Meynard JL, Ponscarne D, Ajana F, Slama L, Curjol A, Cuzin L, Schneider L, Taburet AM, Marcelin AG, Katlama C; MONOI ANRS 136 Study Group. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar;67(3):691-5.
15. Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakob R, Kinloch S, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials*. 2013 Jan-Feb;14(1):45-50.
16. Ghosn J, Slama L, Chermak A, Houssaini A, Lambert-Niclot S, Schneider L, Fourn E, Duvivier C, Simon A, Courbon E, Murphy R, Flandre P, Peytavin G, Katlama C; RADAR Study Group. Switching to darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily containing regimen maintains virological control in fully suppressed pre-treated patients infected with HIV-1. *J Med Virol*. 2013 Jan;85(1):8-15.
17. A. Castagna, V. Spagnuolo, L. Galli, C. Vincini, S. Nozza, E. Carini, A. D'Arminio Monforte, F. Montella, A. Antinori, A. Di Biagio, S. Rusconi, A. Lazzarin. 48-weeks Outcomes of Atazanavir/Ritonavir Monotherapy as Maintenance Strategy in HIV-1 Treated Subjects with Viral Suppression: Interim Analysis Results of the MODAT Study. 14th European AIDS Conference, Brussels, abs PS4/2, 2013.

RIDUZIONE DEL NUMERO DI DOSI/SOMMINISTRAZIONI E DI COMPRESSE GIORNALIERE

1. Palacios R, Hidalgo C, Rios 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.
2. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, Bai F, Orofino G, Sighinolfi L, Gori A, Suter F, Maggiolo F. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4:115-125.
3. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*. 2013;3(8)
4. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, MacArthur RD, Chesney M, Telzak EE, Friedland G, Mannheimer SB. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):75-82.
5. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzaczmer D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-

release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2011;16(5):759-69.

6. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McCol 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.
7. Martínez E, Arnaiz JA, Podzaczner D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Leyes M, Pedrol E, Force L, de Lazzari E, Gatell JM. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS.* 2007 Jan 30;21(3):367-9.
8. Echeverría P, Borjoch A, Puig J et al. Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-1-infected subjects with viral suppression: ETRA-switch study. 51st ICAAC; Chicago, IL; September 17-20, 2011. Abstract H2-785.
9. Casado JL, de Los Santos I, Del Palacio M, García-Fraile L, Pérez-Eliás MJ, Sanz J, et al. Lipid-lowering effect and efficacy after switching to Etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART. *HIV Clin Trials* 2013;14:1-9.
10. Palella F, Tebas P, Gazzard B, et al. SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir df (FTC/RPV/TDF) single-tablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) maintains HIV suppression. IAS 2012, abstract no. TUAB0104
11. 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.
12. Martínez E, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study *AIDS.* 2010 Jul 17;24 (11):1697-707.
13. Curran A, Martínez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, Podzaczner D, Burgos J, Lonca M, Domingo P, Gatell JM, Ribera E. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS.* 2012;26:475-81.
14. De Castro N, Braun J, Charreau I, PIALOUX G, Cotte L, Katlama C, Raffi F, Weiss L, Meynard JL, Yazdanpanah Y, Delaugerre C, Madeline-Chambrin I, Abouk 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.
15. Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Moltó J, Martín-Iguacel R, Caum C, Podzaczner 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Valentina Svicher, Claudia Alteri, Carlo Federico Perno. Revising the concept of genetic barrier according to combination therapy. HAART, HIV correlated pathologies and other infections. 2011 413:418.

ALTRE STRATEGIE DI OTTIMIZZAZIONE

1. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, Cheng AK, Enejosa J; Study 903E Team. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials.* 2007 Nov-Dec;8(6):381-90.
2. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, Bonnefont-Rousselot D, Pétour P, Aubron-Olivier C, Costagliola D, Katlama C; TOTEM trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65(3):556-561.
3. Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, Ewan J, Liu H, Ebrahimi R, Reilly G; SWEET (Simplification With Easier Emtricitabine Tenofovir) group UK. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Aug 15;51(5):562-8.
4. Martín 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 lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS.* 2004 Apr 30;18(7):1029-36.
5. DeJesus E, Ruane P, McDonald C, Garcia F, Sharma S, Corales R, Ravishanker J, Khanlou H, Shamblaw D, Ecker J, Ebrahimi R, Flaherty J; COMET Study Team. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials.* 2008 Mar-Apr;9(2):103-14.
6. Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García-Palomo D, Chocarro A, Labarga P, Muñoz-Sánchez MJ, Echeverría 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.
7. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, Hay P, Fakoya A, Murphy M, Scullard G, Leen C, Reilly G; RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipotrophy. *AIDS.* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
8. Martínez E, Arranz JA, Podzaczner D, Lonca 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.
9. Martín A, Bloch M, Amin J, David Baker,3,4,5 David A. Cooper,1 Sean Emery,1 and Andrew Carr,4,5; for the STEAL Study Group. Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1591-1601.
10. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, Ostergaard L, Langdahl BL, Laursen AL. Comparison of Bone and Renal Effects In HIV-infected Adults Switching to Abacavir or Tenofovir Based Therapy in a Randomized Trial. *PLoS One.* 2012;7(3):e32445.
11. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1637-45.
12. Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, Pearce G. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther.* 2012;17(6):1011-20.
13. Harris M, et al. Effects on renal function of a switch from tenofovir (TDF)- to abacavir (ABC)-based highly active antiretroviral therapy (HAART), with or without atazanavir. *7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, abstract WEAB0202, 2013.*
14. Llibre JM, Cardona G, Santos JR, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 May 23;5:215-21.
15. Parietti JJ, Massari V, Rey D, et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):263-266. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS.* 2004;18:572-4.
16. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, Mandalia S, Perry N, Nicola M, Nelson M. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS.* 2011 Jan 2;25(1):65-71.
17. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier IK, Cavassini M, Fayet-Mello A, Elzi L, Genné D, Rauch A, Bernasconi E, Hirschel B; Swiss HIV Cohort Study. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS.* 2011 Jan 2;25(1):57-63.
18. Casado JL, de Los Santos I, Del Palacio M, García-Fraile L, Pérez-Eliás MJ, Sanz J, et al. Lipid-lowering effect and efficacy after switching to Etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART. *HIV Clin Trials* 2013;14:1-9.
19. Cohen C et al. Switching from efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) single tablet regimen (STR) to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) STR in virologically suppressed, HIV-1 infected subjects. 13th European AIDS Conference, LBPS10/4, Belgrade, 2011.
20. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, Elzi L, Rauch A, Bernasconi E, Schmid P, Hirschel B. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS.* 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
21. 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.
22. Mallolas J, Podzaczner 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.
23. Ucciferri C, Falasca K, Vignale F, Di Nicola M, Pizzigallo E, Vecchiet J. Improved metabolic profile after switch to darunavir/ritonavir in HIV positive patients previously on protease inhibitor therapy. *J Med Virol.* 2013; 85(5):755-9.

24. Cahn P et al Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011 Apr 24;25(7):929-39.
25. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther*. 2010;15(7):993-1002.
26. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials*. 2012 Sep-Oct;13(5):233-44.

FALLIMENTO TERAPEUTICO

1. Abrams D, Levy Y, Lusso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1548-1559.
2. Sabbatini F, Bandera A, Ferrario G, et al. Qualitative immune modulation by interleukin-2 (IL-2) adjuvant therapy in immunological non responder HIV-infected patients. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e14119.
3. Buzon MJ, Massanella M, Libre JM et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*. 2010Apr;16(4):460-5.
4. Byakwaga H, Kelly M, Purcell DF, et al. Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ T-cell response: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2011 Nov 15;204(10):1532-40.
5. Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis*. 2011 Apr 1;203(7):960-8.
6. Hatano H, Scherzer R, Wu Y, et al. A randomized controlled trial assessing the effects of raltegravir intensification on endothelial function in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):317-25.
7. Massanella M, Negro E, Puig J, et al. Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery. *AIDS*. 2012 Nov 28;26(18):2285-93.
8. Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4635-46.
9. Wilkin TJ, Lalama CM, McKinnon J, et al. A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4+T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):534-42.
10. Cuzin L, Trabelsi S, Delobel P, et al. ANRS 145 MARIMUNO Study group. Maraviroc intensification of stable antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with poor immune restoration: MARIMUNO-ANRS 145 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Dec 15;61(5):557-64.
11. Rusconi S, Vitiello P, Adorni F, et al. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2013, in press.
12. 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.
13. Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*. 2010;201(5):662-671.
14. Ribaud H, Lennox J, Currier J, et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? An analysis of ACTG studies. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal, Canada. Abstract 580.
15. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, et al. Virologic Failure Following Persistent Low-level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep 6
16. Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group, Costagliola D, Lodwick R, Ledergerber B, et al. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Feb;12(2):119-27.
17. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, et al. European Consensus Group on clinical management of tropism testing. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):394-407.
18. Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005;19(6):569-575.
19. 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.
20. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61.
21. Doyle T, Smith C, Vitiello P, et al. Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012 54 (5) 724-732.
22. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Aug 15;60(5):473-82.
23. Gianotti N, Galli L, Salpietro S, et al. . Virological rebound in human immunodeficiency virus-infected patients with or without residual viraemia: results from an extended follow-up. *Clin Microbiol Infect*. 2013 May 15.
24. 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.
25. Tozzi V, Zaccarelli M, Narciso P, et al. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. BENCHMRK Study Teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):587-96.
32. 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.
33. Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Dec 15;55(5):558-64.
34. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther*. 2010; 15(7):1045-52.
35. Raph L, Hamers, Kim C. et al. Patterns of HIV-1 Drug Resistance After First-Line Antiretroviral Therapy (ART) Failure in 6 Sub-Saharan African Countries: Implications for Second-Line ART Strategies. *Clin Infect Dis*. 2012. 54(11): 1660-1669.
36. SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2091-9.
37. Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV regimens is not inferior to adding NRTI in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2013. Atlanta. Abstract 153LB.
38. Garcia F, Alvarez M, Fox Z, et al. Predicting antiretroviral drug resistance from the latest or the cumulative genotype. *Antivir Ther* 2011;16(3):373-82.
39. Zaccarelli M, Lorenzini P, Ceccherini-Silberstein F, et al. Historical resistance profile helps to predict salvage failure. *Antivir Ther*. 2009;14(2):285-91.
40. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6):2873-2878.
41. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):27-35.
42. Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(10):4552-9.
43. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):795-803.
44. Cossarini F, L. Galli, Sagnelli C. et al. Survival of HIV-1 infected multidrug-resistant patients re cycling enfuvirtide after a previous failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 51 (2): 179.

45. Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis.* 2011 Dec 1;204(11):1811-5.
46. Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(10):4552-9.
47. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013 Aug 24;382(9893):700-8.
48. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. VIKING Study Group. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013 Mar 1;207(5):740-8.
49. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, Vittecoq D, Katlama C, Molina JM, Descamps D, Chene G, Yazdanpanah Y; ANRS 139 TRIO Trial Group. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Apr 15;59(5):489-93.
50. Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Durability and safety of a novel salvage therapy in R5-tropic HIV-infected patients: maraviroc, raltegravir, etravirine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Apr;56(4):e113-5.
51. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012 Jun 18;72(9):e1-25.
52. Saag M, Goedrich J, Fatkener G, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients Infected with Non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2008; 199: 1638-1642.

INTERRUZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA

1. Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, et al. 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.
2. Fidler S, Porter K, Ewings F, et al; SPARTAC Trial Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med.* 2013;368:207-1
3. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 9(3): e1003211.
4. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
5. 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.
6. 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.
7. Maggiolo F, Airolidi 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.
8. Castagna A, Galli L, Bigoloni A et al. Impact of Lamivudine Monotherapy in failing patients with multidrug-resistant HIV: final 48 weeks results (MONO-AIFA FARM7PAZS3). 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 11-15 november 2012 Glasgow, UK , P 314.

ADERENZA

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. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. 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.
3. 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;50:529-36.
4. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts HD, Levine AM, Wright RL, Colie C, D'Souza G, Massad SL, and Strickler HD. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Women. *J Infect Dis.* 2010; 201:681-90
5. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, Gervais A, Bouchaud O, Caripuy D, Quartainmont Y, Vittecoq D, Tehrani MS, Winnock M, Dabis F, Salmon D; ANRS CO 13 HEPAVIH Study Group. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther.* 2012;17(7):1335-43. doi: 10.3851/IMP2419. Epub 2012 Oct 10.
6. Ammassari A, Trotta MP, Shalev N, Marconi P, Antinori A. Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era. *Antivir Ther.* 2012;17(5):785-92
7. Pasternak AO, de Bruin M, Jurriaans S, Bakker M, Berkhout B, Prins JM, Lukashov VV. Modest non adherence to antiretroviral therapy promotes residual HIV-1 replication in the absence of virological rebound in plasma. *J Infect Dis.* 2012;206:1443-52
8. Nachega JB, Uthman OA, Mills EJ, Quinn TC. Adherence to Antiretroviral Therapy for the Success of Emerging Interventions to Prevent HIV Transmission: A Wake up Call. *J AIDS Clin Res.* 2013 Oct 22;2012(Suppl 4).
9. Kalichman S, Rompa D. HIV treatment adherence and unprotected sex practices in people receiving antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2003; 79:59-61.
10. Wilson TE, Barrón Y, Cohen M, Richardson J, Greenblatt R, Sacks HS, Young M; Women's Interagency HIV Study. Adherence to antiretroviral therapy and its association with sexual behavior in a national sample of women with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:529-34.
11. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1035-46. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832ba8ec.
12. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, Montaner JS, Hogg RS. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naïve patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2008 Sep-Oct;7(5):238-44.
13. Lamiraud K, Moatti JP. Economic implications of non-adherence to highly active antiretroviral treatment in HIV patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:135-43.
14. Mellins CA, Chu C, Malee K, Allison S, Smith R, Harris L, Higgins A, Zorrilla C, Landesman S, Serchuck L, Larussa P. Adherence to antiretroviral treatment among pregnant and postpartum HIV-infected women. *AIDS Care.* 2008;20:958-68
15. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, Mills EJ, Ho YS, Stringer JS, McIntyre JA, Mofenson LM. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26:2039-52.
16. Aziz N, Sokoloff A, Komak J, Leva N, Mendiola M, Levison J, Feakins C, Shannon M, Cohan D. Time to viral load suppression in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected pregnant women on highly active antiretroviral therapy: implications for pregnant women presenting late in gestation. *BJOG.* 2013 Aug 7. doi: 10.1111/1471-0528.12226.
17. Kijak GH, Kim JH. Timing, adherence, resistance... and persistence? New insight into the mechanisms of failure of HIV-1 post exposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2013 Sep 9
18. Rey D, Bendiane MK, Bouhnik AD, Almeda J, Moatti JP, Carrieri MP. Physicians' and patients' adherence to antiretroviral prophylaxis after sexual exposure to HIV: results from South-Eastern France. *AIDS Care.* 2008;20:537-41
19. 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.
20. 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.
21. Logie C, Gadalla TM. Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV. *AIDS Care.* 2009;21:742-53
22. Young S, Wheeler AC, McCoy SI, Weiser SD. A Review of the Role of Food Insecurity in Adherence to Care and Treatment Among Adult and Pediatric Populations Living with HIV and AIDS. *AIDS Behav.* 2013. Jul 11. Epub ahead of print
23. Lima V, Fernandes K, Rachis B, Druyts E, Montaner J, Hogg R. Migration adversely affects antiretroviral adherence in a population-based cohort of HIV/AIDS patients. *Soc Sci Med.* 2009;68:1044-9.
24. 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;103:1242-57.
25. Puskas CM, Forrest JI, Parashar S, Salters KA, Cescon AM, Kaida A, Miller CL, Bangsberg DR, Hogg RS. Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8:277-87
26. McKinnon JE, Mellors JW, Swindells S. Simplification strategies to reduce antiretroviral drug exposure: progress and prospects. *Antivir Ther* 2009;14:1-12
27. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:484-8.
28. Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, Bai F, Orofino G, Sighinolfi L, Gori A, Suter F, Maggiolo F. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:115-25

29. Homar F, Lozano V, Martínez-Gómez J, Oyagüez I, Pareja A, Payeras A, Serrano J, Carratalá C, Casado MA. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. *Health Econ Rev.* 2012 Sep 3;2(1):16. doi: 10.1186/2191-1991-2-16.
30. 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.
31. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 3:S272-8.
32. Lima V, Bangsberg D, Harrigan P, Deeks S, Yip B, Hogg R, Montaner J. Risk of Viral Failure Declines with Duration of Suppression on HAART, Irrespective of Adherence Level. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Author manuscript; available in PMC 2011 December 1. Published in final edited form as: *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 December 1; 55(4): 460-465.
33. 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;50:1192-7
34. 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;3:e2783.
35. 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.
36. 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
37. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care.* 2013;25(4):400-14. doi: 10.1080/09540121.2012.712667. Epub 2012 Aug 22.
38. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitoria M, Gallant JE. Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:357-67
39. Babson KA, Heinz AJ, Bonn-Miller MO. HIV Medication Adherence and HIV Symptom Severity: The Roles of Sleep Quality and Memory. *AIDS Patient Care STDS.* 2013 Sep 13.
40. Andrade AS, Deusch R, A Celano S, Duarte NA, Marcotte TD, Umlauf A, Atkinson JH, McCutchan JA, Franklin D, Alexander TJ, McArthur JC, Marra C, Grant I, Collier AC. Relationships among neurocognitive status, medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Mar 1;62(3):282-92.
41. 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.
42. Tedaldi EM, van den Berg-Wolf M, Richardson J, Patel P, Durham M, Hammer J, Henry K, Metzler S, Önen N, Conley L, Wood K, Brooks JT, Buchacz K; SUN Study Investigators. Sadness in the SUN: using computerized screening to analyze correlates of depression and adherence in HIV-infected adults in the United States. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Dec;26(12):718-29.
43. Mathis S, Khanlari B, Pulido F et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e22003.
44. Schneider J et al. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004; 19:1096-1103
45. Murri R, Ammassari A, Trotta MP, De Luca A, Melzi S, Minardi C, Zaccarelli M, Rellecati P, Santopadre P, Soccia F, Scasso A, Tozzi V, Ciardi M, Orofino GC, Noto P, Monforte Ad, Antinori A, Wu AW; AdCoNa 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
46. Nieuwkerk PT, de Boer-van der Kolk IM, Prins JM, Locadia M, Sprangers MA. Self-reported adherence is more predictive of virological treatment response among patients with a lower tendency towards socially desirable responding. *Antivir Ther.* 2010;15:913-6.
47. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:445-8.
48. 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.
49. 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.
50. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, McNerey M, White D, Kalichman MO, Cherry C, Eaton L. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med.* 2013;28:399-405
51. 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.
52. Bulgiba A, Mohammed UY, Chik Z, Lee C, Peramalah D. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Prev Med.* 2013;57 Suppl:S34-6.
53. Simoni JM, Amico KR, Smith L, Nelson K. Antiretroviral adherence interventions: translating research findings to the real world clinic. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:44-51.
54. 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.
55. Kacaneck D, 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
56. Van Camp YP, Van Rompaey B, Elseviers MM. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:761-70.
57. 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
58. Arnsten JH, Litwin AH, Berg KM. 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.* 2011 Jan 1;56(1):e33-4.
59. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD009756
60. Ammassari A, Trotta MP, Shalev N, Tettoni MC, Maschi S, Di Sora F, Orofino G, d'Etorre G, Bai F, Celesia MB, Roldan EQ, Maserati R, Sterrantino G, Tommasi C, Boumisi E, Iardino MR, Antinori A. Timed short messaging service improves adherence and virological outcomes in HIV-1-infected patients with suboptimal adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Dec 1;58(4):e113-5.
61. Johnson MO et al. Positive provider interactions, adherence self-efficacy, and adherence to antiretroviral medications among HIV-infected adults: a mediation model. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20:258-268
62. Préau M, Protopopescu C, Raffi F, Rey D, Chêne G, Marcellin F, Perronne C, Ragnaud JM, Lepout C, Spire B; Anrs Co8 Aproco-Copilote Study Group. Satisfaction with care in HIV-infected patients treated with long-term follow-up antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. *AIDS Care.* 2012;24(4):434-43.

QUALITÀ DELLA VITA

1. 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).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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
7. 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/EWP/139391/2004. London, 2004 www.emea.eu.int
8. 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.
9. Coplan PM, Cook JR, Carides GW et al. Impact of lincdinavir on the quality of life in patients with advanced HIV infection treated with Zidovudine and Lamivudine. *Clin Infect Dis* 2004;39:426-33.
10. 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).
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Murri R, Ammassari A, Fantoni M et al. Disease-related factors associated with health-related quality of life in people with non advanced HIV disease assessed using an Italian version of the MOS-HIV Health Survey. *J Acquire Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1997; 16:350-356.
16. 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;
17. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2011; 171:23-31.
18. Bucciardini R, Murri R, Guarineri 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Webb A, Norton M. Clinical assessment of symptom-focused health-related quality of life in HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2004 Mar-Apr;15(2):67-78.

FARMACOLOGIA CLINICA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE, FARMACOGENOMICA

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther*, 1988. 43 (4):345-53.
2. Bazzoli C, Julien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM. Intracellular Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Patients, and their Correlation with Drug Action. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):17-45.
3. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, Solera C, Siccardi M, Bonora S, Di Perri G, Soriano V. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010 Apr 24; 24 (7):1064-6.
4. Isabelle Poizat-Martin, C Solas, J Allemand, V Obry-Roguet, S Ronot-Bregigeon, A Menard, O Faucher, and B Lacarelle. Renal Impairment in Patients Receiving a TDF-based cART Regimen: Impact of TDF Concentration? 18th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Boston, MA February 27 - March 2, 2011, abstract 842.
5. LaPorte CJL, Back BJ, Blaschke T, et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Rev Antivir Ther*, 2006. 3: 4-14.
6. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15(1):71-5.
7. Kakuda TN, Wade JR, Snoch E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:695-703.
8. Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2003. 17(8):1157-65.
9. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Reiss P, Mahanontharit A, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Burger DM. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(6):1161-7.
10. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther*. 2011;16:189-97.
11. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, Negrodo E, Clotet B. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit*. 2007; 12: 34-39.
12. Abel S, Back DJ, Vourvahis M. Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*. 2009;14(5):607-18.
13. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Viganò O, Calcagno A, Cometto C, D'Avolio A, Baietto L, Ghisetti V, Magnani S, Ferramosca S, Vitiello P, Galli M, Rusconi S, Di Perri G. Comparative evaluation of seven resistance interpretation algorithms and their derived genotypic inhibitory quotients for the prediction of 48 week virological response to darunavir-based salvage regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(1):192-200.
14. Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, Nguyen B, Sklar P, Eron JJ Jr, Wenning L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily versus Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Naive HIV-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):3101-6.
15. de Requena DG, Bonora S, Castagna A, Hasson H, Marucco DA, D'Avolio A, Sciandra M, Trentini L, Calcagno A, Lazzarin A, Di Perri G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic determinants of early virological response to enfuvirtide-based regimens in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):384-7.
16. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, Bogner J, Spencer D, Podzamczar D, Yong CL, Nguyen T, Zhang W, Drulak M, Quinson AM. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16(5):759-69.
17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. March 28, 2013; 1-1-174 Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
18. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med*. 2011;12:570-9.
19. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med*. 2011;12:166-73
20. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, Antoniou T, Loutfy MR. Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther*. 2010;15(4):677-80.
21. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastrì E, Signore F, Vallone C, Tempestilli M, Tommasi C, Mazzitelli L, Narciso P. Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naive pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. *AIDS*. 2010, 24;24(7):1083-4.
22. Pinnetti C, Tamburini E, Ragazzoni E, De Luca A, Navarra P. Decreased plasma levels of darunavir/ritonavir in a vertically infected pregnant woman carrying multiclass-resistant HIV type-1. *Antivir Ther*. 2010;15(1):127-9.
23. Pacanowski J, Bollens D, Poirier JM, Morand-Joubert L, Castaigne V, Girard PM, Meyohas MC. Efficacy of darunavir despite low plasma trough levels during late pregnancy in an HIV-hepatitis C virus-infected patient. *AIDS*. 2009;23(14):1923-4
24. 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.
25. 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.
26. Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ammassari A, Trotta MP, Nauwelaers D, Hoetelmans R, Murri R, Melzi S, Narciso P, Nasta P, Zaccarelli M, Santopadre P, Vecchiet J, Izzo CM, Maonforte A; AdICoNA Study Group. Relative prognostic value of self-reported adherence and plasma NNRTI/PI concentrations to predict virological rebound in patients initially responding to HAART. *Antivir Ther*. 2004;9(2):291-6.
27. www.hiv-druginteractions.org
28. www.hivsite.ucsf.edu
29. www.medscape.com/px/hivscheduler
30. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006;7:587-96
31. .Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008. 358:568-79.
32. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS*. 2011 19;25:1271-80.
33. 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.
34. Lubimirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, Martínez R, Cavassini M, Hirschel B, Bernasconi E, Elzi L, Vernazza P. Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of first-line anti-HIV therapy: an observational cohort study.
35. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Brogini V, Lepri AC, Mologni D, Mazzotta F, Montforte AD, Mussini C, Cossarizza A, Galli M; Icona Foundation Study Group. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(14):1769-78.
36. Arnedo M, Taffé P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, Weber R, Vernazza P, Bernasconi E, Daroli R, Bergmann S, Beckmann JS, Telenti A, Tarr PE; Swiss HIV Cohort Study. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(9):755-64.
37. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalade M, Morello J, Cuenca L, González-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e108-16.
38. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalade M, Hopper-Borge E, Bonora S, Di Perri G, Back DJ, Khoo S, Pirmohamed M, Owen A. Genetic variants of ABCB10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis*. 2011;204(1):145-53.

39. Ribaldo HJ, Liu H, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Motsinger-Reif AA, Ritchie MD, Zanger UM, Acosta EP, Morse GD, Gulick RM, Robbins GK, Clifford D, Haas DW. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms on efavirenz pharmacokinetics and treatment response: an AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis.* 2010;202(5):717-22.
40. 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.
41. Siccardi M, D'Avolio A, Nozza S, Simiele M, Baietto L, Stefani FR, Moss D, Kwan WS, Castagna A, Lazzarin A, Calcagno A, Bonora S, Back D, Di Perri G, Owen A. Maraviroc is a substrate for OATP1B1 in vitro and maraviroc plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 521 TC polymorphism. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(12):759-65.
42. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liprott N, Egan D, Sora ES, James CE, Gibbons S, Bray PG, Back DJ, Khoo SH, Owen A. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(2):112-20.

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

Non Infettive

PRINCIPI GENERALI

1. Martínez, E., M. Larrousse, and J.M. Gatell, *Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs?* *Curr Opin Infect Dis.* 2009. 22(1): p. 28-34.
2. El-Sadr, W.M., et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* *N Engl J Med.* 2006. 355(22): p. 2283-96.
3. Mocroft, A., et al., *Chronic renal failure among HIV-1-infected patients.* *AIDS.* 2007. 21(9): p. 1119-27.
4. Guaraldi, G., et al., *Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy.* *HIV Clin Trials.* 2006. 7(3): p. 97-106.
5. Grinspoon, S.K., et al., *State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary.* *Circulation.* 2008. 118(2): p. 198-210.
6. Mocroft, A., et al., *Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010. 55(2): p. 262-70.
7. Pineda, C.E., et al., *High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience.* *Dis Colon Rectum.* 2008. 51(6): p. 829-35; discussion 835-7.
8. Grund, B., et al., *Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density.* *AIDS.* 2009. 23(12): p. 1519-29.
9. El-Sadr, W.M., et al., *Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort.* *HIV Med.* 2005. 6(2): p. 114-21.
10. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study.* *HIV Med.* 2006. 7(4): p. 218-30.
11. Rossi, R., et al., *The role of the Framingham risk score to predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009. 52(2): p. 303-4.
12. Greenland, P., et al., *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography.* *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(3): p. 378-402.
13. De Socio, G.V., et al., *Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study.* *Int J STD AIDS.* 2010. 21(4): p. 267-272.
14. Calmy, A., et al., *HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial.* *AIDS.* 2009. 23(8): p. 929-39.
15. Moyle, G.J., et al., *A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy.* *AIDS.* 2006. 20(16): p. 2043-50.
16. Martin, A., et al., *Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study.* *AIDS.* 2004. 18(7): p. 1029-36.
17. Lundgren, J.D., et al., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV.* *HIV Med.* 2008. 9(2): p. 72-81.
18. Peters, B., et al., *Post Screening for chronic comorbid diseases in people with HIV: the need for a strategic approach.* *HIV Med.* 2013. 14 Suppl 1. p:1-11.
19. Negro, E., et al., *Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipodystrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances.* *AIDS Patient Care STDS.* 2006. 20(12): p. 829-37.
20. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.* *Am J Clin Nutr.* 2006. 84(1): p. 18-28.
21. Mueller, N.J., et al., *High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients.* *AIDS.*
22. Cozzolino, M., et al., *HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D.* *AIDS.* 2003. 17(4): p. 513-20.
23. Paccou, J., et al., *Bone loss in patients with HIV infection.* *Joint Bone Spine.* 2009. 76(6): p. 637-41.
24. Borderi, M., et al., *Metabolic bone disease in HIV infection.* *AIDS.* 2009. 23(11): p. 1297-310.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

1. Mocroft, A., et al., *Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010. 55(2): p. 262-70.
2. Currier, J.S., et al., *Coronary heart disease in HIV-infected individuals.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003. 33(4): p. 506-12.
3. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study.* *HIV Med.* 2006. 7(4): p. 218-30.
4. Rossi, R., et al., *The role of the Framingham risk score to predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009. 52(2): p. 303-4.
5. De Socio, G.V., et al., *Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study.* *Int J STD AIDS.* 2010. 21(4): p. 267-272.
6. Worm, S.W., et al., *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study.* *J Infect Dis.* 2010(3): p. 318-30.
7. Charbit, B., et al., *Effects of HIV protease inhibitors on cardiac conduction velocity in unselected HIV-infected patients.* *Clin Pharmacol Ther.* 2011. 90(3):p. 442-8.
8. Dawood FZ, et al., *Electrocardiographic spatial QRS-T angle and incident cardiovascular disease in HIV-infected patients (from the Strategies for the Management of Antiretroviral Therapy [SMART] study).* *Am J Cardiol.* 2013. 111(1): p.118-24.
9. Lewin S. ART and Inflammation: Implications for the Approach to Care in 2013. Abstract #120.
10. van Wijk, J.P., et al., *Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients.* *J Am Coll Cardiol.* 2006. 47(6): p. 1117-23.
11. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* *Eur Heart J.* 2012. 33(13):p. 1635-701.
12. Greenland, P., et al., *ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography.* *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(3): p. 378-402.
13. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study.* *HIV Med.* 2006. 7(4): p. 218-30.
14. Rossi, R., et al., *The role of the Framingham risk score to predict the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with HIV infection.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009. 52(2): p. 303-4.
15. De Socio, G.V., et al., *Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study.* *Int J STD AIDS.* 2010. 21(4): p. 267-272.
16. Petoumenos, K., et al. *Rates of Cardiovascular Disease following Smoking Cessation in Patients with HIV Infection: Results from the D:A:D Study.* in 17th Conference on Retroviruses and Opportunist Infections. 2010. San Francisco, CA, USA.
17. Fitch, K.V., et al., *Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome.* *AIDS.* 2006. 20(14): p. 1843-50.
18. Guaraldi, G., et al., *Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy.* *HIV Clin Trials.* 2006. 7(3): p. 97-106.
19. Smith, K.Y., et al., *Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment.* *AIDS.* 2009. 23(12): p. 1547-56.
20. Madrugá, J.V., et al., *Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial.* *Lancet.* 2007. 370(9581): p. 49-58.
21. Eron, J.J., et al., *Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials.* *Lancet.* 2010. 375(9712): p. 396-407.

22. Podzamczar D, S.V., Andrade-Villanueva J, Clotet B, Taylor S, Rockstroh J, et al., Comparison of lipid profile with nevirapine versus atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir DF and emtricitabine (TDF/FTC), in treatment-naive HIV-1-infected patients: ARTEN study week 48 results., in 12th European AIDS Conference/EACS. 2009: 11-14 November 2009 - Cologne, Germany.
23. Durand, M., et al., Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011. 57(3): p. 245-53.
24. El-Sadr, W.M., et al., Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med*, 2005. 6(2): p. 114-21.
25. Drechsler H, Zhang S, Maalouf N, et al. Impact of Statin Exposure on Mortality and Non-AIDS Complications in HIV Patients on HAART. Paper #765.
26. Spagnuolo V1, Galli L, Poli A, et al. Association between Statin Use and Type-2 Diabetes Mellitus Occurrence among HIV-1+ Patients Receiving ART Paper #766.

LIPODISTROFIA

1. Lichtenstein, K.A., et al., Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*, 2001. 15(11): p. 1389-98.
2. Phillips, D.R. and P. Hay, Current perspectives on the management and prevention of antiretroviral-associated lipodystrophy. *J Antimicrob Chemother*, 2008. 62(5): p. 866-71.
3. de Waal, R., Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipodystrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*, 2013. 28;8(5):e63623.
4. Bacchetti, P., et al., Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 40(2): p. 121-31.
5. Martin, A., et al., Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*, 2004. 18(7): p. 1029-36.
6. Guaraldi, G., Stentarelli, C., Zona, S., & Santoro, A. (2013). HIV-Associated Lipodystrophy: Impact of Antiretroviral Therapy. *Drugs*. doi:10.1007/s40265-013-0108-
7. Moyle, G.J., et al., A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*, 2006. 20(16): p. 2043-50.
8. Tebas, P., et al., Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. 45(2): p. 193-200.
9. Tebas, P., et al., Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*, 2009. 63(5): p. 998-1005.
10. Grunfeld, C., et al., Relation of coronary artery plaque location to extent of coronary artery disease studied by computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 4(1): p. 19-26.
11. Leyes, P., E. Martinez, and T. Forga Mde, Use of diet, nutritional supplements and exercise in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapies: a systematic review. *Antivir Ther*, 2008. 13(2): p. 149-59.
12. Moyle G, Hardy H, Hu W, Yang R, Wirtz V, DeGrosky M, et al. Incidence of hypertriglyceridemic waist (HTW) phenotype in a randomized prospective trial comparing atazanavir/ritonavir (ATV/r) and lopinavir/ritonavir (LPV/r) each in combination with tenofovir DF/emtricitabine (TDF/FTC) in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects, a sub-study of CASTLE. In: 14th International workshop on co-morbidities and adverse drug reactions (IWCADR), 19–21 July 2012, Washington. 2012.
13. Warren, A.G. and L.J. Borud, Excisional lipectomy for HIV-associated cervicodorsal lipodystrophy. *Aesthet Surg J*, 2008. 28(2): p. 147-52.

MALATTIA DELL'OSSO

1. Brown, T.T. and R.B. Qaish, Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*, 2006. 20(17): p. 2165-74.
2. Cazanave, C., et al., Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*, 2008. 22(3): p. 395-402.
3. Torti, C., et al., High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males. *Endocrine* (2012) 41:512–517.
4. Dawson-Hughes B, et al., (2008) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. www.nof.org.
5. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006. 84(1): p. 18-28.
6. Cozzolino, M., et al., HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS*, 2003. 17(4): p. 513-20.
7. Vescini F et al., Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011. 58: p. 163–172.
8. Pocaterra D et al., AIDS Secondary hyperparathyroidism in HIV patients: is there any responsibility of highly active antiretroviral therapy? 2011 17;25(11):1430-3.
9. Havens PL et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):1013-25.
10. Paccou, J., et al., Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine*, 2009. 76(6): p. 637-41.
11. Borderi, M., et al., Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*, 2009. 23(11): p. 1297-310.
12. Tremolieres, F.A., et al., Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the who FRAX tool. *J Bone Miner Res*.
13. Watts, N.B., et al., Filtering FRAX. *Osteoporos Int*. 21(4): p. 537-41.
14. Grund, B., et al., Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*, 2009. 23(12): p. 1519-29.
15. Jacobson, D.L., et al., Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 49(3): p. 298-308.
16. Garnero, P., Biomarkers for Osteoporosis Management: Utility in Diagnosis, Fracture Risk Prediction and Therapy Monitoring. *Molecular Diagnosis & Therapy*: 1 May 2008 - Volume 12 - Issue 3 - pp 157-170.
17. Grace A, McComsey G.A. et al., Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(8):937–946.
18. Grigsby, I.F., et al., Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag*, 2010. 6: p. 41-7.
19. Calmy, A., et al., Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis*, 2009. 200(11): p. 1746-54.
20. Martin A et al., Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS*. 2013 Sep 24;27(15):2403-11.
21. Mueller, N.J., et al., High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 May 15;24(8):1127-34.

MALATTIA RENALE

1. Gupta, S.K., et al., *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(11): p. 1559-85.
2. Roling, J., et al., HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(10): p. 1488-95.
3. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
4. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate*. *N Engl J Med*, 2006. 354(23): p. 2473-83.
5. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
6. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461-70.
7. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, 2009. 150(9): p. 604-12.
8. Peake, M. and M. Whiting, *Measurement of serum creatinine—current status and future goals*. *Clin Biochem Rev*, 2006. 27(4): p. 173-84.
9. Choi, A.I., et al., *Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons*. *Circulation*. 121(5): p. 651-8.
10. Fulop, T., et al., *Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population*. *Clin Nephrol*. 73(3): p. 190-6.
11. Wyatt, C.M., et al., *Microalbuminuria Is Associated With All-Cause and AIDS Mortality in Women With HIV Infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
12. Labarga, P., et al., *Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir*. *AIDS*, 2009. 23(6): p. 689-96.
13. Gupta, S.K., *Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system*. *AIDS Patient Care STDS*, 2008. 22(2): p. 99-103.
14. Mocroft, A., et al., *Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients*. *AIDS*, 2010. 24(11): p. 1667-78.
15. Scherzer, R., et al., *Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection*. *AIDS*, 2012. 26(7): p. 867-75.
16. Samarawickrama A, Cai M, Smith ER et al. *Simultaneous measurement of urinary albumin and total protein may facilitate decision-making in HIV-infected patients with proteinuria*. *HIV Medicine* 2012. 13:526-32.

17. Maggi, P., et al., *Renal complications in HIV disease: between present and future*. *AIDS Rev*, 2012. 14(1): p. 37-53.
18. Novak, J.E. and L.A. Szczech, *Management of HIV-infected patients with ESRD*. *Adv Chronic Kidney Dis*. 17(1): p. 102-10.
19. Jao, J. and C.M. Wyatt, *Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney*. *Adv Chronic Kidney Dis*. 17(1): p. 72-82.

MALATTIA EPATICA

1. Joshi, D., et al., *Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection*. *Lancet*, 2011. 377(9772): p. 1198-209.
2. Labarga, P., et al., *Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. *J Infect Dis*, 2007. 196(5): p. 670-6.
3. Szabo, G. and S. Zakhari, *Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients*. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(20): p. 2500-6.
4. Guaraldi, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors*. *Clin Infect Dis*, 2008. 47(2): p. 250-7.
5. Targher, G. and G. Arcaro, *Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease*. *Atherosclerosis*, 2007. 191(2): p. 235-40.
6. Siegelman, E.S. and M.A. Rosen, *Imaging of hepatic steatosis*. *Semin Liver Dis*, 2001. 21(1): p. 71-80.
7. Maida, I., et al., *Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006. 22(2): p. 139-43.
8. Macias, J., et al., *Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients*. *HIV Clin Trials*, 2012. 13(2): p. 61-9.
9. Van Welzen, B., et al., *No increased risk of hepatotoxicity in long-term use of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients*. *HIV Med*, 2012.
10. Soriano, V., et al., *Antiretroviral drugs and liver injury*. *AIDS*, 2008. 22(1): p. 1-13.
11. Sanne, I., et al., *Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects*. *J Infect Dis*, 2005. 191(6): p. 825-9.
12. Kovari, H., et al., *Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of hepatitis B or C virus coinfection: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study*. *Clin Infect Dis*, 2013. 56(6): p. 870-9.
13. Maida, I., et al., *Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 42(2): p. 177-82.
14. Kovari, H., et al., *Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study*. *Clin Infect Dis*, 2009. 49(4): p. 626-35.
15. Ogedegbe, A.O. and M.S. Sulkowski, *Antiretroviral-associated liver injury*. *Clin Liver Dis*, 2003. 7(2): p. 475-99.
16. Nunez, M., *Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity*. *Hepatology*, 2010. 52(3): p. 1143-55.

DEFICIT DI VITAMINA D

1. Ross, A.C., et al., *Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals*. *Antivir Ther*, 2011. 16(4): p. 555-63.
2. Vescini F et al., *Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large italian cohort*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011. 58: p. 163-172.
3. Viard, J.P., et al., *Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study*. *AIDS*, 2011. 25(10): p. 1305-1315.
4. McComsey, G.A., et al., *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202*. *J Infect Dis*, 2011. 203(12): p. 1791-801.
5. Roseninge, M.M., et al., *Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010. 54(5): p. 496-9.
6. Mlazzo, L., et al., *Liver-related factors associated with low vitamin D levels in HIV and HIV/HCV coinfecting patients and comparison to general population*. *Curr HIV Res*, 2011. 9(3): p. 186-93.
7. Bañon S, et al., *Secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients: relationship with bone remodeling and response to vitamin D supplementation*. *J Int AIDS Soc*. 2012 Nov 11;15(6):18319.
8. Ulrich Christian Bang, U.C. et al., *The effect of cholecalciferol and calcitriol on biochemical bone markers in HIV-1 infected males: results of a clinical trial*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Dec 2, doi: 10.1089/AID.2012.0263.
9. Adami, S., et al., *Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency*. *Reumatismo*, 2011. 63(3): p. 129-47.
10. Leite LH, et al., *Dietary calcium, dairy food intake and metabolic abnormalities in HIV-infected individuals*. *J Hum Nutr Diet*. 2010 Oct;23(5):535-43.
11. Childs, K.E., et al., *Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010. 26(8): p. 855-9.
12. Bech A, et al., *Treatment of calcium and vitamin D deficiency in HIV-positive men on tenofovir-containing antiretroviral therapy*. *HIV Clin Trials*. 2012 Nov-Dec;13(6):350-6.
13. Gharakhanian, S. and D.P. Kotler, *Diabetes mellitus, HIV infection, and vitamin D: time to act or time to think?* *AIDS*, 2011. 25(4): p. 531-3.
14. Szep, Z., et al., *Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection*. *AIDS*, 2011. 25(4): p. 525-9.

DISFUNZIONI SESSUALI

1. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. *Eur Urol*, 2010. 57(5): p. 804-14.
2. Montorsi, F., et al., *Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men*. *J Sex Med*, 2010. 7(11): p. 3572-88.
3. OARAC, D.P.o.A.G.f.A.a.A.A.W.G.o.t.O.o.A.R.A.C. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. 2013 24/9/2013; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

1. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. *Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-7.
2. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
3. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. *Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 773-8.
4. Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslén M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. *Cerebrospinal Fluid HIV Escape Associated with Progressive Neurologic Dysfunction in Patients on Antiretroviral Therapy with Well-Controlled Plasma Viral Load*. *AIDS* 2012; 26: 1765-74
5. Bing EG, Burnam AM, Longshore D, et al. *Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States*. *Arch Gen Psych*. 2001; 58: 721-8.
6. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. *Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs*. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 114-26
7. Blanch J, Martinez 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.
8. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia*. *AIDS* 2010; 24: 1243-50.
9. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. *The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia*. *AIDS* 2005; 19: 1367-74.
10. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalho A, McCombe JA, Gill MJ, Rachlis A, Rosenes R, Arbes G, Marcotte T, Rourke SB. *Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature*. *AIDS* 2013; 27: 2385-401.
11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606-13.
12. Löwe B, Decker O, Müller S, et al., *Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population*. *Med Care* 2008; 46: 266-74.
13. Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale*. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361-370.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Available at http://www.natap.org/2011/CROI/croi_139.htm

TUMORI

1. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglia 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, Roudeau V, Costigliola D, Dorucci M, Hamouda O, Prins M, Walker S, Porter K, Sabin C, Chene G. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1743-1753.
5. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Cause of Death in HIV-1-infected patients Treated with antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Disease* 2010;50(15):1387-1396.
6. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Disease* 2010;51(8):957-962.
7. Zucchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Bruzzone S, Rezza G, De Paoli P, Dal Maso L, Serraino D. Excess mortality for Non-AIDS-Defining Cancers among people with AIDS. *Clin Infect Disease* 2010;51(9):1099-1101.
8. Achenbach CJ, Cole S, Kitahata M, Casper C, Willig J, Mugavero MJ, Saag M. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25(5):691-700.
9. Chaturvedi AK, Madelaine MM, Biggar RJ, Engels E. Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers Among Persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1120-1130.
10. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Inriero 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.
11. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, Bouchardy C, Dehler S, Jundt G, Ess S, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010;103:416-22.
12. Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, Crocetti E, Falcin F, Guzzinati S, Vercelli M, Zanetti R, Tagliabue G, Russo A, Luminari S, Stracci F, de Lisi V, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010;127(6):1437-45.
13. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011;117(5):1089-1096.
14. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall IJ, Li J, Chaturvedi AK, Bathia K, Uldrick TS, Yarchoan R, Goedert JJ, Engels EA. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753-762.
15. Grulich AE, Jin F, Poynten IM, Vajdic CM. HIV, cancer, and aging. *Sexual Health* 2011;8:521-525.
16. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1228-35.
17. 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.
18. Guiget M, Boué 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.
19. Silverberg, M. J. et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2011; 20:2551-2559.
20. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schöni-Affolter F, Bouchardy C, Dehler S, Levi F, Jundt G, Ess S, Pawlita M, Kovari H, Wandeler G, Calmy A, Cavassini, Stöckle M, and Clifford G* for the Swiss HIV Cohort Study Investigators. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178(6):877-884.
21. Vaccher, E., Spina, M. & Tirelli, U. AIDS-related Tumours. www.startoncology.net.
22. Vaccher, E. et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37:1556-1564 (2003).
23. 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(5):1891-7.
24. Mounier, N., Spina, M. & Gisselbrecht, C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br. J. Haematol.* 2007; 136, 685-698.
25. Miralles, P. et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *JAIDS* 2007; 44, 167-173.
26. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Ghoghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009;113(6):1213-24.
27. Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, Klein D, Tang B, Silverberg M. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24(11):1765-70.
28. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Von Roenn J, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH, Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R; 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.
29. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118(16):3977-83.
30. Dunleavy, K. & Wilson, W. H. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood* 2012;119:3245-3255.
31. Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012;87(3):330-3.
32. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, Mayer KH, Moore RD, Kitahata MM, Richards KL, Eron JJ. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*. 2013 Sep 24;27(15):2365-2373.
33. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galcier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro J-T, Dunleavy K, Little RF, Lee Ratner L, Garcia O, Morgades M, Scott C, Remick SC, Noy A, and Sparano JA. Treatment Factors Affecting Outcomes in HIV-associated Non-Hodgkin Lymphomas: A Pooled Analysis of 1,546 Patients. *Blood* 2013.
34. Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, Spina M, Manuele R, Vaccher E, Mazzucato M, Abbruzzese L, Ferretti P, Carosi G, Tirelli U, 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 Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009;114(7):1306-13.
35. Michieli M, Mazzucato M, Tirelli U, De Paoli P. Stem cell transplantation for lymphoma patients with HIV infection. *Cell Transplant* 2011;20(3):351-70.
36. Carbone A, Spina M, Ghoghini A, Tirelli U. Classical Hodgkin lymphoma arising in different host's conditions: Pathobiology parameters, therapeutic options and outcome. *Am J Hematol* 2010;86:170-176.
37. Montoto S, Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, Shanyinde M, Cwynarski K, Marcus R, de Vos J, Young AM, Tenant-Flowers M, Orkin C, Johnson M, Chilton D, Gribben JG, Bower M. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
38. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4117-23.
39. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2013: A review of Current American Cancer Society guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin*. 2013 63(2):88-105.
40. European Commission: council recommendation on cancer screening. www.ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents.com.
41. Sigel K, Dubrow R, Silverberg M, Crothers K, Braithwaite S, Justice A. Cancer screening in patients infected with HIV. *Curr HIV/AIDS report* 2011;8(3):142-152.
42. Tyrman Z, Aboulafia DM. Review of Screening Guidelines for Non-AIDS Defining Malignancies: Evolving Issue in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* 2012;14:3-16.
43. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*. 2010; 38: 538-546.
44. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 433.
45. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sex Health*. 2012; 9(6):580-6.
46. Lam JMC, Hoch JS, Tinnmouth J, Sano M, Rabaud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS* 2011;25:635-642.
47. Sulkowski MS. Current Management of Hepatitis C Virus Infection in Patients with HIV Co-infection. *JID* 2013;207(S1):S26-S32.
48. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. EACS, Executive Committee. 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;9:82-88.
49. Berretta M, Garlassi E, Caccopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, De Paoli P, Lleshi A, Izzi I, Torresin A, et al. Hepatocellular Carcinoma in HIV-Infected Patients: Chek Early, Treat Hard. *The Oncologist* 2011;16:1258-1269.

50. Sahasrabudde V, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of Hepatocellular Carcinoma among individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States. *Cancer* 2012;118:6226-33.
51. Curry MP. HIV and Hepatitis C Virus: Special Concerns for patients with Cirrhosis. *JID* 2013;207(S1):S40-44.
52. National Lung Screening Trial research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *NEJM* 2011;365:395-409.
53. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer: has it finally arrived? Implications of the National Lung Screening Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1002-1008.
54. Crum-Cianflone N, Hultsiek KH, Satter E, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel V, Fraser S, Agan BK. Cutaneous Malignancies among HIV-infected Persons. *Arch Intern Med* 2009; 169(12):1130-1138.
55. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1203-9.
56. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27(3):459-68.
57. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008;26(3):474-9.
58. 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.
59. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, Ballardini G, Stoppini L, Di Perri G, Mena M, Tavo 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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, Bussofino F, Monini P, Ensoi B. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002; 8: 225-32.
64. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoi B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol* 2003; 4: 537-47.
65. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Siraera 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Dickinson L, Koo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals. *Antiviral Research* 2010;85:176-189.
71. Rudek M, Flexner C, Ambinder R. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011;12:905-912.
72. Pham PA and Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:235-239.
73. Zembruschi NCL, Buchel G, Jodicke L, Herzog M, Haefeli WE. Potential of novel antiretrovirals to modulate expression and function of drug transporters in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:802-812.
74. www.hiv-druginteractions.org
75. 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(1):155-63.
76. Antinori A, Marcofallo S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Armignacco O, Carosi G, Cinque P, d'Arminio Monforte A, Di Perri G, Ensoi B, Florida M, Galli M, Mastroianni C, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Pal G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Vella S, Vullo V, Lazzarin A; Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. *New Microbiol* 2012;35(2):113-59.
77. 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.
78. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-De La Barrera C, Reyes- Teràn C. Towards a better understanding of Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2013; 27:1667-1669.
79. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *NEJM* 2007;357:1352-1353.
80. Mani D, Neil N, Israel R, Aboulaifa DM. A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm³. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009 Sep-Oct;8(5):279-66.
81. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, Effros RB, Dock J, Dollard SG, Deeks SG, Martin JN, Maurer TA. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS* 2013 17:27(11):1735-1742.

Infettive

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-Literas 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, Patrino 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 Viricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009 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. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P, Boogaerts G, de Paepe E, van Solingen-Ristea R, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract 1244]. In: *EASL*; 30 March to 3 April 2011; Berlin, Germany. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl):S491-S492.
7. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22:1-13.
8. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21(9):1073-89.
9. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh J. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1399-410.
10. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults. *HIV Med* 2008; 9(2):82-8
11. Carosi G, Rizzetto M. Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian workshop. *Dig Liver Dis* 2008 Aug;40(8):603-17.
12. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, Cariti G, Colombo M, Craxi A, Filice G, Levero M, Mazzotta F, Pastore G, Piccinino F, Prati D, Raimondo G, Sagnelli E, Toti M, Brunetto M, Bruno R, Di Marco V, Ferrari C, Gaeta GB, Lampertico P, Marzano A, Pollicino T, Puoti M, Santantonio T, Smedile A. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis* 2011 Apr;43(4):259-65.

13. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):47-55.
14. Bruno R, Galastri S, Sacchi P, Cima S, Caligiuri A, DeFranco R, Milani S, Gessani S, Fantuzzi L, Liotta F, Frosali F, Antonucci G, Pinzani M, Marra F. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut*. 2010;59:513-20
15. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41.
16. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirk O, de Wit S, Gatell J, Clotet B, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS*. 2005;19:2117-25.
17. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MA, Rodríguez-Baño J, Del Valle J, Camacho A, Sanz-Sanz J, Macías J, Pérez-Camacho I, Gómez-Mateos J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut*. 2009;58:1654-60
18. <http://www.thestartstudy.org/>
19. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Nóvoa S, Santos I, López-Cortes LF, Merino D, Rivero A, Soriano V. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. 2008;13:429-37.
20. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, Martín-Rico P, Ríos-Villegas MJ, Hernández-Burruero 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;62(6):1365-73.
21. Bani-Sadr F, Denoel 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-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123-5.
22. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13:953-7.
23. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, Ferrara T, Kostman JR, Lo Re V 3rd. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2010;15:91-9.
24. Van den Eynde E, Quer J, Cubero M, Curran A, Homs M, Garcia-Cehic D, Falco V, Ribera E, Esteban JI, Pahissa A, Crespo M. Abacavir coadministration does not interfere with the suppressive activity of ribavirin in an HCV replicon system. *Antivir Ther*. 2011;16(6):887-93.
25. Van Heeswijk R, Vandervoort A, Boogaerts G, Vangeneugden T, de Paep E, Polo R, Van Solingen-Ristea R, de Backer K, Garg V, Beumont M. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. *CROI 2011*, paper 119.
26. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, Halfon P. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther*. 2009;14:839-45.
27. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Márquez M, López-Ruz MA, Rodríguez-Baño J, Del Valle J, Camacho A, Sanz-Sanz J, Macías J, Pérez-Camacho I, Gómez-Mateos J, Moro A, Pineda JA. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut*. 2009 Dec;58:1654-60.
28. Halfon P, Pénaranda G, Carrat F, Bédossa 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.
29. Ryan P, Berenguer J, Michelaud D, Miralles P, Bellón JM, Alvarez E, Catalán P, Sánchez-Conde M, Resino S. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:109-10.
30. Merchante N, Macías J, Ramayo E, Vergara S, García-García JA, Mira JA, Corzo JE, Gómez-Mateos JM, Lozano F, Pineda JA. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2006;13: 449-56.
31. D Dieterich, V Soriano, K Sherman, et al. Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon-alfa-2a + Ribavirin in HCV/HIV-coinfected Patients: A 24-Week Treatment Interim Analysis. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012). Seattle, WA. March 5-8, 2012. Abstract 46.
32. Mallolas J, Pol S, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50. Interazioni TPV PI
33. R. Van Heeswijk, V. Garg, G. Boogaerts, et al. The Pharmacokinetic Interaction between Telaprevir and Raltegravir in Healthy Volunteers. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2011). Chicago, September 17-20, 2011. Abstract A1-1738a.
34. Kakuda T, Leopold L, Nijs S, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O_18
35. Hulskotte E, Feng HP, Xuan F, et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 5-8, 2012. Seattle. Abstract 771LB.
36. Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Schering Corporation; May 2011.
37. de Kanter C, Blom M, Colbers, A, et al. The influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor raltegravir [paper #772LB]. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012; Seattle, WA.
38. Hammond K, Wolfe P, Burton J, et al. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O_15.
39. <http://www.hep-druginteractions.org>
40. Nüesch R, Ananworanich J, Srasuebkul P, Chetochitsakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, Mahanontharit A, Jupimai T, Ruxrungham K, Hirschel B. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):152-4.
41. Low, E., A. Cox, M. Atkins, and M. Nelson. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009; 23:546-547.
42. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74: 353-60.
43. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006; 55 Suppl 6:vi1-12.
44. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-8.
45. Collin F, Duval X, Le Moing V, Piroth L, Al Kaied F, Massip P, Villes V, Chêne G, Raffi F; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE study group. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2009; 23:1021-1024.
46. El-Maouche D, Mehta SH, Sutcliffe C, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, Thomas DL, Sulkowski MS, Brown TT. Controlled HIV viral replication, not liver disease severity associated with low bone mineral density in HIV/HCV co-infection. *J Hepatol*. 2011 Feb 19.

MALATTIA TUBERCOLARE

1. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005 December 30, 2005 / Vol. 54 / No. RR-17.
2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; 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 Apr 10;58(RR-4):1-207.
3. World Health Organization, Geneva 2010. Treatment of tuberculosis guidelines.
4. HIV-CAUSAL Collaboration. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1364-72. Epub 2012 Mar 28. PubMed PMID: 22460971.
5. Girardi E, Palmieri F, Angeletti C, Vanacore P, Matteelli A, Gori A, Carbonara S, Ippolito G. Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:931325. Epub 2012 Mar 22.
6. 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.
7. François-Xavier Blanc et al for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1471-1481.
8. Havlir DV et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. *N Engl J Med* 2011; 365:1482-1491.
9. Abdool Karim SS et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* 2011; 365:1492-1501.
10. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in immunodeficiency virus (HIV)- associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jun;52(11):1374-83.

11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 28/09/2013 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.
12. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
13. Matteelli A, Carvalho AC, Marcantoni C, et al. Treatment of HIV infection in subjects with tuberculosis: prospective, randomised, multicentre study comparing a PI-containing regimen (lopinavir / TDF /3TC) with an NNRTI-containing regimen (efavirenz / TDF / 3TC) Abs presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Atlanta, 3-6 March 2013.
14. 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.
15. Bonnet M, Bhatt M, Baudin E, et al. nevirapine versus efavirenz for patients coinfected with HIV and tuberculosis: a randomized no-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:303-312.
16. Crauwels H, van Heeswijk RP, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, Hoetelmans R. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev.* 2013 Apr-Jun;15(2):87-101.
17. Lan NTG, Thu NTN, Barrail-Tran A, et. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *Plos One* 2013, in press.
18. 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.
19. 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.
20. 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 28 September 2013.
21. 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.
22. Mena A, Vázquez P, Castro Á, López S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV infected patients during rifampicin containing treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):951-2. Epub 2011 Jan 22.
23. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily either with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *JAIDS* 2013; 62:21-27.
24. Jenkins S et al, 5th international workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, Roma, April 2004).
25. Arentz M, Pavlinac P, Kimerling ME, et al. Use of antiretroviral therapy in tuberculosis patients on second line anti TB regimens: a systematic review. *plos One* 2012;7:e47370.
26. Meintjes M, G. Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516.
27. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251-61.
28. Meintjes G, Wilkinson RJ, Moroni C, et al. Randomized placebo controlled trial for prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381 – 90.
29. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/HTM/TB/2012.1, WHO/HIV/2012.1

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

1. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24:1549-59.
2. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med.* 2011;12 Suppl 2:1-140.
3. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed July 8, 2013.
4. Antinori, A. Ammassari, C. Torti, et al. Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy. *Infection* 2009; 37: 270-282.
5. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLOS One* 2009;4:e5575.
6. Battegay M, Flückiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2007; 12: 841-851.
7. Grant PM, Zolopa AR. When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012 Sep;9(3):251-8.
8. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis* 2010; 51: 611-9
9. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite lowCD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* May-Jun 2009;10(3):143-152.
10. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* Oct 2011;152(4):628-637 e621.
11. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2007;45(7):807-825.
12. 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
13. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis.*2010;50:1532-1538.
14. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(8):1165-73.
15. Njei B, Kongnyuy EJ, Kumar S, Okwen MP, Sankar MJ, Mbuagbaw L. Optimal timing for antiretroviral therapy initiation in patients with HIV infection and concurrent cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD009012.
16. 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.
17. 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.
18. French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-1627.
19. 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.
20. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. CD4 cell count and viral load-specific rates of AIDS, non-AIDS and deaths according to current antiretroviral use. *AIDS*. 2013 Mar 27;27(6):907-18.

Sezione 3 - Popolazioni cui Porre Attenzione

ANZIANO

1. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2011 Notiziario ISS-2012: vol25 (10, Suppl1):3-47.
2. Centro Operativo AIDS. Caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV e con l' AIDS in Italia. Notiziario ISS-2013: vol26 (7-8):3-6
3. Bakanda C., Birungi J., Mwesigwa R. et al. Association of aging and survival in large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS* 2011, 25(5):701-705.
4. 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.
5. Althoff K.N., Justice Ac, Gange SJ for the NA-ACCORD. Virologic and immunologic response to HAART by age and regimen class. *AIDS* 2010, 24:2469-2479.
6. 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.
7. Hasse B., Ledergerber B., Furrer H. et al. Morbidity and aging in HIV infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11):1130-1139.

8. Ousler KK, Goulet JL, Crystal S et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the veterans aging cohort study. *AIDS patient care and STDs* 2011; 25: 13-20.
9. G Orlando, P Meraviglia, L Cordiere et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2006; 7: 549-557.
10. Gleason L., Luque A., Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clinical Interventions in Aging* 2013; 8:749-763.
11. Tadros A., Shaver E., Davis SM et al. Hospitalizations of Older Patients with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *The Journal of Emergency Medicine* 2012;43 (6): 1138-44.
12. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res and therapy*, 2010, 7:45.
13. Smith, R. D., Delpech, V. C., Brown, A. E., & Rice, B. D.. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS*, 2010, 24, 2109-2115.
14. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group: Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008, 22:1463-1473.
15. 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.
16. Balestre E., Eholie SE, Lokossue A. et al: Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa. *AIDS* 2012, 26:951-957.
17. 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.
18. Salter ML, Lau B, Go VF et al : HIV Infection, Immune Suppression, and Uncontrolled Viremia Are Associated With Increased Multimorbidity Among Aging Injection Drug Users *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(12):1256-64.
19. Marzolini C., Back D, Weber R. et al . Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2107-2111.
20. Elzi L., Marzolini C., Furrer H, et al: Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy Between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 2010;170(1):57-65.
21. G Orlando, P Meraviglia, L Valsecchi et al: cART Durability and Causes for Treatment Switching or Discontinuation in HIV-Positive Patients Older Than 50 Years of Age. *J Acquir Immune Defic Syndr* _ Volume 55, Number 2, October 1, 2010.
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents February 2013. Department of Health and Human Services DHHS. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
23. Abrass CK, Appelbaum JS, Boyd CM, et al: Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Individuals with the Human Immunodeficiency Virus. Work Group for the HIV and Aging Consensus Project. *J Am Geriatr Soc*. 2012 May;60(5):974-9.
24. American Academy of HIV Medicine. The HIV and Aging Consensus Project. Recommended treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV. <http://www.aahim.org/2011>
25. Masia M., Padilla S., Alvarez D. et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27:181-189.
26. Dumond JB, Adam JL, Prince HMA et al. Pharmacokinetics of two common antiretroviral regimens in older HIV-infected patients: a pilot study. *HIV Med* 2013; 14:401-409.
27. European AIDS Clinical Society: Guidelines (6.1) – Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe November 2012. available at www.eacs.org
28. 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.
29. 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.
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.
31. Ard van Sighem, Luuk Gras, Peter Reiss, Kees Brinkman, Frank de Wolf on behalf of the ATHENA national observational cohort study: Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010, 24:1527-1535.
32. Borderi M., Gibellini D., Vescini F. et al Metabolic bone disease in HIV infection *AIDS* 2009; 23:1297-1310.
33. 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.
34. 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.
35. Vance DE, Wadley VG, Crowe MG et al. Cognitive and everyday functioning in older and younger adults with and without HIV. *Clin Geront* 2011; 34(5): 413-426.
36. Beau M. Ances, Florin Vaida, 2 Melinda J. Yeh, 3 HIV Infection and Aging Independently Affect Brain Function as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201:336-40.
37. Ministero della Salute: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 – 2014 – available at: www.salute.gov

BAMBINO E ADOLESCENTE

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. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
4. Mathwase W, Blanckenberg N, Tudor-Williams G, et al. High frequency of rapid immunological progression in African infants infected in the era of perinatal HIV prophylaxis. *AIDS*, 2007 Jun 19;21(10):1253-61.
5. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed (March 2010).
6. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med*. 2009 Nov;10(10):591-613.
7. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:933-41.
8. 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).
9. Boyd K, Dunn DT, Castro H, Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1213-7.
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guideline for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV-Infection. November 1, 2012. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/guidelines/pediatricguidelines.pdf>
11. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Apr;11(4):273-83.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Benson C, Ribaudo H, Zheng E et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada, February 2009 [Abstract 721].
16. Briz V, Palladino C, Navarro M et al . Etravirine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med*. 2011;12(7):442-6.
17. Frange P, Briand N, Avettand-fenoel V et al. Lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected naive children: rare protease inhibitor resistance mutations but high lamivudine/emtricitabine resistance at the time of virologic failure. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):684-8.
18. Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Puthanakit T et al. Monoboosted lopinavir/ritonavir as simplified second-line maintenance therapy in virologically suppressed children. *AIDS*. 2011; 25(3):315-23.
19. Bunupuradah T, van der Lugt J, Kosalaraksa P, et al. Safety and efficacy of a double-boosted protease inhibitor combination, saquinavir and lopinavir/ritonavir, in pretreated children at 96 weeks. *Antivir Ther*. 2009;14(2):241-8.
20. Palladino C, Briz V, González-Tomé MI, et al. Short communication: evaluation of the effect of enfuvirtide in 11 HIV-1 vertically infected pediatric patients outside clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(3):301-5.

21. Cavarelli M, Karlsson I, Ripamonti C, et al. Flexible use of CCR5 in the absence of CXCR4 use explains the immune deficiency in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2010 Oct 23;24(16):2527-33
22. Genebat M, Pulido I, Romero-Sánchez MC et al. Patients on a combined antiretroviral therapy after maraviroc clinical test show no immunovirological impairment. *Antiviral Res*. 2012 Sep;95(3):207-11
23. Viganò A, Cerini C, Patarino 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.
24. 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.
25. 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.
26. Viganò A, Bedogni G, Cerini C et al. Both HIV infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010;8:411-7.
27. Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, et al. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV in New York State: 1988-2008. *J Public Health Manag Pract*. 2010;16(6):481-491.
28. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 15, 2012.
29. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2368-2379.
30. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 2012. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

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, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21:835-843.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hodder S, Jayaweera D, Mrus J, et al. On Behalf of the Grace Study group. Efficacy and safety outcomes among treatment-experienced women and men treated with efavirenz in gender, race and clinical experience. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(6):544-51.
7. Soon G, Min, Struble K, Chan-Tack K, ET AL. Meta-Analysis of Efficacy Outcomes for Treatment-Naïve and Experienced HIV-Infected Women in Randomized Controlled Clinical Trials (RCTs) (2000-2008) In: International Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2010.
8. Currier J, Averitt Bridge D, Hagens D, et al. GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) Study Group. Sex based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):349-357.
9. Squires K, Bekker L, Eron J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of raltegravir (RAL) in a diverse cohort of HIV-infected patients (pts): 48-week results from the REALMRK study. Program and abstracts of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2011; Chicago, Illinois. Abstract H2-789
10. Smith K, Tierney C, Daar E et al Association of race/ethnicity and sex on outcomes in ACTG A5202. In: Program and abstracts of 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections, February 27–March 2, 2011, Boston, MA (Abstract 536).
11. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):538-539
12. Van Leth F, Andrews S, Grinsztajn 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.
13. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al; for the ATHENA cohort study. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):933-940.
14. Watts DH. Treating HIV during pregnancy : an update on safety issues. *Drug Saf* 2006; 29(6):467-90.
15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 January 2012. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2012. Available at <http://www.APRRegistry.com>.
16. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. Jun 19 2010;24(10):1461-1470.
17. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. Nov 28 2011;25(18):2301-2304.
18. Florida M, Ravizza M, Pinnetti C, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials*. Nov-Dec 2010;11(6):303-311.
19. Food and Drug Administration (FDA) Pregnancy Categories. Available at <http://www.fda.gov/>
20. 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.
21. 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/womenscare05/>.
22. Cejtin H. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22:709-39.
23. Sevinisky H, Eley T, Persson A, Garner D, Yones C, Nettles R, Krantz K, Bertz R, Zhang J. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther*. 2011;16:149-56.
24. Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park JG, Watts H, Aweeka F, Klingman KL, Cohn SE. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:473-82.
25. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*. 1999;354:1112-5.
26. Lactic Acidosis International Study Group (LAISG). Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(18):2455-2464.
27. Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. *Drug Saf*. 2006;29(10):865-74.
28. Clifford DB, Evans S, Yang Y, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):714-21.
29. Hermes A, Fredrick L, Pasley M et al. Efficacy, safety and tolerability of Lopinavir/ritonavir (LPV/r) in HIV-infected women: Results of a Meta-analysis of 7 Prospective, Randomized clinical Trial through 48 weeks. 1st International Workshop on HIV & women from adolescence through menopause. Washington DC, January 10-11, 2011.
30. Squires KE: Gender differences in the diagnosis and treatment of HIV. *Gend Med*. 2007; 4:294-307.
31. 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.
32. Puskas CM, Forrest J, Parashar S, et al. Women and vulnerability to HAART non-adherence: a literature review of treatment adherence by gender from 2000 to 2011. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8(4):277-87.
33. Clark RA. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. *Drug Saf*. 2005;28: 1075-1083
34. Hodder S, Jayaweera D, Mrus J, Ryan R, Witek J on behalf of the GRACE Study Group. 49th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 12-15, 2009. Abstract H-919.
35. Currier J, Averitt Bridge D, Hagens D, et al; GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) Study Group. Sex based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:349-57
Currier J et al. *Ann Int Med*. 2010;153:349-357.
36. 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.
37. Thiebaut R, Dequae-Merchadou L, Ekouevi DK, et al. Incidence and risk factors of severe hypertriglyceridaemia in the era of highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine Cohort, France, 1996-99. *HIV Med*. 2001;2:84-88.
38. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-12.
39. Pernerstorfer-Shoen H, Jilma, Perschler A, et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidaemia. *AIDS*. 2001;15:725-734.
40. Estrada V, Geijo P, Fuentes-Ferrer M et al. Dyslipidaemia in HIV-infected women on antiretroviral therapy. Analysis of 922 patients from the Spanish VACH cohort. *BMC Women's Health*. 2011;11:36.

41. Déti EK, Thiébaud R, Bonnet F et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med.* 2010 May;11(5):308-1.
42. Di Biagio A, Rosso R, Vitale F et al. Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clin Nephrol.* 2011;75(6):518-23.
43. Msango L, Downs JA, Kalluvya SE, et al. Renal dysfunction among HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25(11):1421-5.
44. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002;61(1):195-202.
45. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A, et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):217-20.
46. Quiros-Roldan E, Amadasi S, Parainfo G, et al. The impact of gender and anchor on TDF renal toxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):e11-2.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Brown TT. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. *Top Antivir Med.* 2013; 115-118
51. Mary-Krause M, Viard JP, Ename-Mkoumazok B. Prevalence of low bone mineral density in men and women infected with human immunodeficiency virus 1 and a proposal for screening strategy. *J Clin Densitom.* 2010; 15: 422-433
52. Dickinson SA, Fantry LE. Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) Scans in HIV-Infected Patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2012; 11:239-244
53. Sarkar M, Bacchetti P, French AL, et al; for the Women's Interagency HIV Study (WIHS). Lower liver-related death in African American Women with HIV/HCV co-infection compared to caucasian and hispanic women. *Hepatology.* 2012 May 22. [Epub ahead of print].
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Rogers A, Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 2001;29:30-34.
58. Brannstrom M, Friden BE, Jasper M, et al. in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNF-alpha from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:213-7.
59. Nasta P. "Immune activation, aging and gender" and progression of liver disease. *Acta Biomed.* 2011;82:115-23.
60. Villa E, Karapatou A, Cammà C. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140 :818-29.
61. Gitto S, Karapatou A, Andreone P, Villa EZ. Menopause, and not age, is a critical factor associated with a worse response to antiviral therapy in women affected by chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):e149.
62. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:499-523.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex Differences in Lopinavir and Ritonavir Pharmacokinetics Among HIV-Infected Women and Men. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51:1665-73.
69. Squires KE, Johnson M, Yang R, Uv J, Sheppard L, Absalon J, McGrath D. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrobial Chemother.* 2011;66:363-70.
70. Venuto C, Ma Q, Mollan K, et al. Effect of sex and NRTI on Atazanavir pharmacokinetics in ACTG Study A5202. In: Program and abstracts of 19th Conference on retroviruses and opportunistic infections, March 5-8, 2012, Seattle, WA (Abstract 612).
71. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011;12 (9):570-9.
72. Patterson K, Dumond J, Prince H, et al. Pharmacokinetics of TDF in blood plasma and cervicovaginal fluid of HIV+ post-menopausal compared with pre-menopausal women. In: Program and abstracts of 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections, February 27-March 2, 2011, Boston, MA (Abstract 32).
73. 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.
74. Atkinson JH, Grant I. natural history of neuropsychiatric manifestations of HIV disease. *Psychiatr Clin North Am.* 1994;17:17-33.
75. Olatunji BO, Mimiaga MJ, O'Cleirigh C, Safren SA. Review of treatment studies of depression in HIV. *Top HIV Med.* 2006;14:112-24.
76. 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.
77. Cook JA, Cohen MH, Burke J, et al. Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:401-40.
78. Reis RK Haas VJ, CB, Teles SA, Galvão MT, et al. Symptoms of depression and quality of life of people living with HIV/AIDS. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19:874-81.
79. Havlik RJ, Brennan M, Karpiak SE. Comorbidities and depression in older adults with HIV. *Sex Health.* 2011;8:551-9.
80. Andrinopoulos K, Clum G, Murphy DA, et al. Health related quality of life and psychosocial correlates among HIV-infected adolescent and young adult women in the US. *AIDS Educ Prev.* 2011;23:367-81.
81. Martínez J, Harper G, Carleton RA, et al. The impact of stigma on medication adherence among HIV-positive adolescent and young adult females and the moderating effects of coping and satisfaction with health care. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:108-15.
82. Gonzalez A, Zvolensky MJ, Parent J, et al. HIV symptom distress and anxiety sensitivity in relation to panic, social anxiety, and depression symptoms among HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:156-64.
83. Patel R, Kassaye S, Gore-Felton C, Wyshak G, et al. Quality of life, psychosocial health, and antiretroviral therapy among HIV-positive women in Zimbabwe. *AIDS Care.* 2009;21:1517-27.
84. Schwartz RM, Mansoor A, Wilson TE, Anastos K, et al. Chronic depressive symptoms and Framingham coronary risk in HIV-infected and HIV-uninfected women. *AIDS Care.* 2012;24:394-403.
85. Weiss SM, Tobin JN, Antoni M, Ironson G et al; SMART/EST Women's Project Team*. Enhancing the health of women living with HIV: the SMART/EST Women's Project in the US. *Int J Womens Health.* 2011;3:63-77.
86. Looby SE. Menopause-associated metabolic manifestations and symptomatology in HIV infection: a brief review with research implications. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2012;23:195-203.
87. Boonyanurak P, Bunupuradah T, Wilawan K, et al. Age at menopause and menopause-related symptoms in human immunodeficiency virus-infected Thai women. *Menopause* 2012. Apr 30. [Epub ahead of print]
88. Fan MD, Maslow BS, Santoro N, Schoenbaum E. HIV and the menopause. *Menopause Int.* 2008;14:163-8.
89. 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.
90. Lipps GE, Lowe GA, De La Haye W, et al. Validation of the Beck Depression Inventory II in HIV-positive patients. *Aust NZ J Psychiatry.* 1999;33:344-52.
91. Lambert M. ACS releases update guidelines on cancer screening. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 571, 576-7.
92. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society. *CA cancer J Clin.* 2003; 53: 27-43.
93. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM. Risk of AIDS-Defining Cancer Among HIV-1-Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS C04 Cohort. *Clin Infect Dis.* 2013.

94. Falter KJ, Frimer M, Lavy D. Human papilloma virus associated cancer as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses. *Rare Tumors*. 2013; 5:93-94.
95. Chung MH, McKenzie KP, De Vuyst H. Comparing pap smear, via, and cervical cancer screening methods among HIV-positive women by immune status and antiretroviral therapy. *AIDS* 2013
96. Cohen MS: Preventing sexual transmission of HIV. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:S287-S292.
97. 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).
98. 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).
99. 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).
100. Workowski KA, Berman S. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010; 5:1-110.

IMMIGRATO

1. Immigrazione. Dossier Statistico 2012. XXI Rapporto. Edizioni IDOS, Roma. Accessibile al: http://www.caritasitaliana.it/materiali/Pubblicazioni/libri_2012/dossier_immigrazione2012/scheda.pdf
2. Pezzoli MC, El Hamad I, Scarcella C. et al. HIV infection among illegal migrants, 2004-2007. *Emerg Infect Dis*. 2009 Nov;15(11):1802-4.
3. Seña AC, Hammer JP, Wilson K, Zevloff A, Gamble J. Feasibility and acceptance of door-to-door rapid HIV testing among Latino immigrants and their HIV risk factors in North Carolina. *AIDS Patient Care and STDs*, 2010; 24: 165-173.
4. McMahon T, Ward PR. HIV among immigrants living in high-income countries: a realist review of evidence to guide targeted approaches to behavioural HIV prevention. *McMahon and Wards Systematic Reviews* 2012, 1: 56. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/1/1/56>
5. Page LG, Goldbaum G, Kent JB. Access to regular HIV care and disease progression among black African immigrants. *J Natl Med Assoc*, 2009; 101: 1230-1236.
6. Wagner KS, Lawrence J, Anderson L et al. Migrant health and infectious diseases in the UK: findings from the last 10 years of surveillance. *J Public Health (Oxf)*. 2013 mar 21. Published ahead of print.
7. Taglieri FM, Colucci A, Barbina D, Fanalese-Belasio E, Luzzi AM. Communication and cultural interaction in health promotion strategies to migrant populations in Italy: the cross-cultural phone counselling experience. *Ann Ist Supr.Sanità* 2013. Vol. 49. No. 2:138-142.
8. Sumari-de Boer IM, Sprangers MAG, Prins JM, Nieuwkerk PT. HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to antiretroviral treatment among immigrant and indigenous HIV infected patients. *AIDS Behav*, 2012; 16:1681-9.
9. 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.
10. Babudieri S et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*, 2000; 284: 179-180.
11. D'Etorre G, Lo Presti A, Gori C et al. An HIV Type 2 case Series in Italy: A phylogenetic Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013 Sep;29: 1254-1259
12. 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.
13. 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.
14. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006; 19 (1): 1-7.
15. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med* 2007; 120: 488-492.
16. Horberg M et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 53(1): 62-69.
17. Lai S, Bartlett J, Lai H. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Saag M, Balu R, Phillips E et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7):1111-8.

Sezione 4 - Condizioni Particolari

DETTENZIONE

1. HIV in prisons. Situation and needs assessment toolkit. UNODC United Nations Office on Drugs and Crime . United Nations publication V.10-54725-July 2010. Available <http://www.unodc.org/unodc/.../hiv-aids/prison-settings>.
2. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Interventions to address HIV in prisons: HIV care, treatment and support*. Geneva, World Health Organization, 2007 . Available http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595780_eng.pdf; accessed 9 June 2011.
3. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Interventions to address HIV in prisons: HIV care, treatment and support*. Geneva, World Health Organization, 2007 . Available http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595780_eng.pdf; accessed 9 June 2011.
4. 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.
5. Legge 345 del 26 luglio 1975: Art. 11 Ordinanza penitenziario.
6. Hamers and Phillips. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIVMedicine* 2008;9(suppl 2):6-12.
7. Fisher et al. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach. *AIDS* 2010;24:1739-1747.
8. Collica-Cox K . Counting Down: HIV Prison-Based Peer Education Programs and Their Connection to Reduced Disciplinary Infractions. *Int J Offender Ther Comp Criminal*. 2013 Jun 11.
9. Optimize HIV prevention, diagnosis, treatment and care outcomes. European Action Plan for HIV/AIDS 2012-2015. Available at: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
10. Krebs CP & Simmons M. Intraprison HIV transmission: an assessment of whether it occurs, how it occurs, and who is at risk. *AIDS Educ Prev*. 2002 Oct;14 (5 Suppl B):53-64.
11. Jürgens R, Ball A, Verster A. Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison. *Lancet Infect Dis*. 2009 Jan;9(1):57-66.
12. Rich JD, DiClemente R et al. Correctional facilities as partners in reducing HIV disparities. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jun 1;63 Suppl 1:S49-53.
13. Marco Mouriño A, Gallego Castellví C et al. Late Diagnosis of HIV Infection among Prisoners. *AIDS Rev*. 2013 Jul-Sep;15(3):146-51.
14. 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.
15. 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.
16. Adams J, Nowels C, Corsi K, Long J, Steiner JF, Binswanger IA. HIV risk after release from prison: a qualitative study of former inmates. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 15; 57(5):429-34.

GRAVIDANZA

1. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=9>.
2. EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 6.1, November 2012. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guid2/index.html?ml=1>.
3. British HIV Association (BHIVA): Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. Version 7, 30 April 2012. Available at: <http://www.bhiva.org/PregnantWomen2012.aspx>.
4. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20. Date published: November 2010. Date Revised: September 2011. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf.
5. 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. 106:665-6.
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; 3:549-52.

7. 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
8. Read PJ, Mandaila S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 2012; 26: 1095–1103.
9. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1348-60.
10. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 204: 506–514.
11. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, Griner R, Rich K, Hazra R, Mofenson LM, Mendez HA; Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis*. 2013; 207: 612-21.
12. Simões M, Marques C, Gonçalves A, Pereira AP, Correia J, Castela J, Guerreiro C. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 914272. doi: 10.1155/2013/914272. Epub 2013 Jul 21.
13. 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.
14. 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 Proocod 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
15. 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.
16. 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; 29: 484-94.
17. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, De Ibraissy 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; 285:2083-93.
18. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekaewicz C, Newell ML, Delfrayssy 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; 288:189-98.
19. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, Treliuyer JM, Ekoukou D, Bui E, Chaix ML, Blanche S, Warszawski J; ANRS 135 PRIMEVA (Protease Inhibitor Monotherapy Evaluation) Study Group. Lopinavir/Ritonavir Monotherapy as a Nucleoside Analogue-Sparing Strategy to Prevent HIV-1 Mother-to-Child Transmission: The ANRS 135 PRIMEVA Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 891-902.
20. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Günthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012; 308:387-402.
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; 48:1310-7.
22. Florida M, Ravizza M, Pinnetti C, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials*. 2010; 11:303-11.
23. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 Jan 1989 - 31 January 2013. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2012. Available at: <http://www.apregistry.com/forms/exec-summary.pdf>.
24. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25: 2301–2304.
25. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013; 27:1135-43.
26. Nobrega I, Travassos AG, Haguhihara T, Amorim F, Brites C. Use of raltegravir in late-presenting, HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jun 3. [Epub ahead of print]
27. van der Lugt J, Colbers A, Burger D. Clinical pharmacology of HIV protease inhibitors in pregnancy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008; 3: 620-6.
28. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al; for the IMPAACT 1026s study team. Atazanavir Pharmacokinetics With and Without Tenofovir during Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56: 412-419.
29. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs* 2013; 73: 229-47.
30. Pasley MV, Martinez M, Hermes A, d'Amico R, Nilius A. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir during pregnancy: a systematic review. *AIDS Rev* 2013; 15:38-48.
31. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
32. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, Warszawski J, Mandelbrot L. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. pii: S0002-9378(13)00629-7. [Epub ahead of print]
33. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, Rudin C, Martinez de Tejada B, Bertisch B, Fehr J, Grawe C, Scheibner K, Rickenbach M, Hoesli I, Thorne C. Missed Opportunities Among HIV-Positive Women to Control Viral Replication During Pregnancy and to Have a Vaginal Delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:58-65.
34. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, Nguyen R, Matheron I, Winer N, Tubiana R, Rouzioux C, Faye A, Blanche S. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 903-14.
35. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 482.e1-5.
36. Committee on Pediatric Aids. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics*. 2013; 131: 391-6.

TOSSICODIPENDENZA E/O ALCOL-DIPENDENZA

1. Baum MK, Rafie C, Lai S, et al. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(5): 511-8.
2. Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; 7(4):226-33.
3. Reddon H, Milloy MJ, Simo A, et al: Methadone Maintenance Therapy Decreases the Rate of Antiretroviral Therapy Discontinuation Among HIV-Positive Illicit Drug Users. *AIDS Behav* 2013 Aug 6. PMID: 23918244.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sullivan LE, Barry D, Moore BA, Chawarski MC, Teraut JM, Pantalon MV, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S184-90.
8. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantalon MV, Barry D, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat*. 2007 Oct 12.
9. Werb D, Mills EJ, Montaner J SG, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 464-69.
10. R Douglas Bruce, David E Moody, Frederick L Altice et al: A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013, 6(3), 249-269
11. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16: 534-550.
12. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003, 139: 258-266.
13. Valerie A. Gruber, Elinore F. McCance-Katz. Methadone, Buprenorphine, and Street Drug Interactions with Antiretroviral Medications: *Curr HIV/AIDS Rep* (2010) 7:152-160.
14. Wynn GH, Kelly LC, Zapor MJ et al. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drug abuse. *Psychosomatics* 2005; 46: 79-87.
15. Henry J, Hill I. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998; 352: 1751-2.
16. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):1024-30.
17. 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.
18. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:709–716.

19. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:417-419.
20. 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.
21. 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 Retroviro* 1998; 18: 435-443.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Clinical Protocol for the WHO European Regions. HIV/AIDS treatment and care for injecting drug user. World Health Organization 2007.
26. Clarke SM, Mulchahey 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.
27. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit* 2001; 23:553-5.
28. 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.
29. 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.
30. Friedland G, Andrews L, Schreiban 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.
31. Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of methadone. *J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;50(12):1461-6.
32. 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.
33. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Lifethreatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159: 2221-2224.

Sezione 5 - Situazioni Specifiche

PROFILASSI POST ESPOSIZIONE

1. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:217-23.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
3. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013;8(2):e55747.
4. 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.
5. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
6. Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, Petrosillo N. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.
7. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R, on behalf of the BASHH PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011;22:695-708.
8. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53.
9. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012;205:358-65
10. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006;20:805-12.
11. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV/mne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
12. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-14.
13. Nielsen-Saines K, Watts H, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012;366:2368-79.
14. Upjohn LM, Stuart RL, Korman TM, Woolley JJ. New HIV diagnosis after occupational exposure screening: the importance of reporting needlestick injuries. *Intern Med J* 2012;42:202-4.
15. Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002;16:1171-6.
16. Pierce AB, Armishaw J, Price B, et al. Nonoccupational post-exposure prophylaxis source tracing: is it really feasible in Australia? *HIV Med*. 2012;13:436-8.
17. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, Delaney K, Owen SM. Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIVAg/Ab combo assay. *J Clin Virol* 2011;52 (suppl 1):S51-S55.
18. Ly TD, Laperche S, Brennan C, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays. *J Virol Methods* 2004;122:185-94.
19. Franz M, Sagel U, Borgmann S. Long term monitoring of three automated HIV 4th generation combined antibody/antigen screening assays. *Curr HIV Res* 2012;10:578-83.
20. Ananworanich J, Fletcher JL, Pinyakorn S, et al. A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. *Retrovirology* 2013 May 29;10:56.
21. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:37-9.
22. Stekler J, Maenza J, Stevens CE, et al. Screening for acute HIV infection: lessons learned. *Clin Infect Dis* 2007;44:459-61.
23. Puro V, Calcagno G, Anselmo M, et al. Transient detection of plasma HIV-1 RNA during postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:529-31.
24. Bentz L, Enel P, Dunais B, et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care* 2010;22:1509-16.
25. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, Sprinkle P, Wesolowski L, Owen SM. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol* 2011;52(suppl1):S17-S22.
26. Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011;52(suppl 1):S57-S61.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2011.
31. Sarnier L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):58-59.
32. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003;17:272-273.
33. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:616-20.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures: Worldwide 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-1156.
35. Marsden MD, Krogstad PA, Zack JA. Virological evidence supporting the use of raltegravir in HIV post-exposure prophylaxis regimens. *Antivir Ther* 2012;17:1375-9.

TRAPIANTI

N/A

VACCINAZIONI

Adulto

1. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1222-30.
2. Banic S, Koren S, Tomazic J, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus 1-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Acta Virol*. 2001 Feb;45(1):39-44. 102.
3. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis*. 1999 Mar;28(3):541-7.
4. Rösok B, Voltersvik P, Bjerknes R, et al. Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV+ individuals. *Clin Exp Immunol*. 1996 May;104(2):203-7.
5. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002; 16: 537–542.
6. British HIV Association. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Medicine* (2008), 9, 795-848.
7. Klugman KP, Madhi SA, Feldman C. HIV and pneumococcal disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Feb;20(1):11-5.
8. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 794–800.
9. Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS*. 2006 Feb 14;20(3):437-44.
10. Madhi SA, Petersen K, Madhi A et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1141–1147.
11. Falcó V, Jordano Q, Cruz MJ, et al. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine*. 2006 Mar 24;24(14):2567-74.
12. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165: 553–556.
13. Teshale EH, Hanson D, Flannery B, Phares C, Wolfe M, Schuchat A, Sullivan P. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998–2003. *Vaccine*. 2008;26:5830-4.
14. Crum-Cianfone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, Ganesan A, Patel S, Landrum ML, Weintrob A, Agan BK, Medina S, Rahkola J, Hale BR, Janoff EN; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2010; 202:1114-25.
15. Watera C, Nakiyingi J, Miuro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS*. 2004 May 21;18(8):1210-3.
16. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004; 22: 2006–2012.
17. Lopez-Palomo C, Martin-Zamorano M, Benítez E et al. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. *J Med Virol* 2004; 72: 517–524.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. April 10, 2009.
19. Glesby MJ, Brinson CC, Greenberg RN, Lalezari JP et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV+ adults with prior 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. Presented at 20th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI); Atlanta, GA, USA; March 3-6, 2013.
20. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29: 1306–1310.
21. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921-6.
22. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994; 8: 558–559.
23. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV-infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH Cohort. *J Adolesc Health* 2001; 29 (Suppl. 3): 123–129.
24. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1045-8.
25. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1478–1484.
26. Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. *Vaccine*. 2009; 27:4731-8.
27. Kim HN, Harrington RD, Crane HM, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS*. 2009; 20:595-600.
28. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23: 2902–2908.
29. Cruciani M, Mengoli G, Serpelloni G, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine*. 2009; 27:17-22.
30. Kellerman SE, Hanson DL, McNaughten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 571–577.
31. Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*. 2006; 24:5509-15.
32. Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, Delamare C, Meyohas MC, Frottier J. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan 15;32(2):297-9.
33. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1207–1213.
34. Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Nov 1;49(3):272-5.
35. Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*. 2006 Feb;13(2):81-6.
36. Safrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*. 1990 Jul;98(1):33-7.
37. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2001 Feb 12;161(3):441-6.
38. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine*. 2000 Jul 1;18(26):3040-9.
39. Kroon FP, Rimmelzwaan GF, Roos MT et al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: F217–223.
40. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 430–433.
41. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, Boschini A, Tanzi E. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine*. 2002 Dec 20;20 Suppl 5:B29-3.
42. Lagler H, Grabmeier-Pfistershammer K, Touzeau-Römer V, et al. Immunogenicity and Tolerability after Two Doses of Non-Adjuvanted, Whole-Virion Pandemic Influenza A (H1N1) Vaccine in HIV-Infected Individuals. *PLoS One*. 2012;7(5):e36773.
43. Agrati C, Gioia C, Castilletti C, et al. Cellular and Humoral Immune Responses to Pandemic Influenza Vaccine in Healthy and in Highly Active Antiretroviral Therapy-Treated HIV Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 May 8.
44. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 1;158(1):19-26.
45. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *Jama* 2001 Apr 4;285(13):1736–45.
46. Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 2007 May 15;165(10):1143–53.
47. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Krause MM on behalf of the FHDH-ANRS CO 4. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 1203-11.
48. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1998; 17:314-9
49. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm*. 2010 Apr; 16(3):217-30.
50. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Feb;19(2):261-7.
51. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. *J Infect Dis*. 2010 October 15; 202(8): 1246–1253.

52. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55:197-204.
53. Giuliano A, Palefsky J. Efficacy of Quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in Males. *N Engl J Med*, Feb 2011; 364:401-411.
54. FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2010; 59(20):630-632.
55. Palefsky J, abstract presentato al 26th International Papillomavirus Conference. Montreal, Canada, July 3-8, 2010. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men.
56. http://www.cdc.gov/media/releases/2011/t1025_hpv_12yrolvaccine.html CDC: ACIP meeting 25 October 2011.
57. Sahasrabudde VV, Castle PEC, Follansbee S, Borgonovo S et al. Human papillomavirus genotype attribution and estimation of preventable fraction of anal Intraepithelial neoplasia cases among HIV infected men who have sex with men. *J Infect Dis* 2013;207 (1 February).
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines -Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Jan 28;60(3):72-6.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR/March 22, 2013/ Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 2*.
60. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22 v2_3. Update 11 september 2013.
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013. *MMWR / February 1, 2013 / Supplement / Vol. 62*.
62. Tattevin P, Depatureaux AG, Chappalain JM, Dupont M, Souala F, Arvieux C, Poveda JD, Michelet C. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004 Mar 26;18(5):825-7.
63. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, Cavassini M, Mosdorf E, Schmid P, Bae HG, Litzba N, Staub T, Hatz C, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):659-66.
64. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al. The Yellow Fever Vaccine Safety Working Group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23:3256–3263.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2002; 51: 1–11.
66. Boudes P, Sobel A, Deforges L, Leblac E. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination and HIV infection. *JAMA* 1989; 262: 2386.
67. Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Impaired antibody response after immunization of HIV-infected individuals with the polysaccharide vaccine against Salmonella typhi (Typhim-Vi). *Vaccine* 1999; 17:2941–2945.
68. Hecht FM, Luetkemeyer A, University of California, San Francisco (UCSF) – HIV InSite, Immunizations and HIV, March 2010; Updated October 2011. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-08#S4.6X>
69. Perronne C, Lazanas M, Lepout C et al. Varicella in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1033-1036.
70. National Center for Immunization and Respiratory Disease, General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Resp*. 2011. Jan 28; 60(2): 1-64.
71. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). Prevention on varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2007; 56(RR04); 1-40.
72. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Rep. Atti n. 54/CSR. (G.U. 12 marzo 2012 Sup. Ord.).

Bambino

1. Gibb DM, Duong T, Tookey PA et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327: 1019.
2. Sanchez JM, Ramos Amador JT, Fernandez de Miguel S et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 863–867.
3. De Martino M, Tovo PA, Balducci M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000; 284: 190–197.
4. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012, 13:333-336 e1-e14.
5. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 630–642.
6. Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:105-13.
7. Kaplan JE, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. 2008.
8. Rigaud M, Borkowsky W, Muresan P et al. Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008; 198: 1123–1130.
9. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 295–299.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 829–830.
11. Siriakson S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2006; 24: 3095–3099.
12. Lao-araya M, Puthanakit T, Aurbibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2007; 25: 5324–5329.
13. Simani OE, Leroux-Roels G, Francois G et al. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009; 27: 146–151.
14. Jongjirawisan Y, Unglukraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2028–2034.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013. *MMWR / February 1, 2013 / Supplement / Vol. 62*.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS Measles immunization in HIV-infected children. *Pediatrics* 1999;103:1057-60.
17. Helfand RF, Witte D, Fowles A et al. Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *J Infect Dis* 2008; 198: 1457–1465.
18. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:105-13. Obaro SK, Pughatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:510-8.
19. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Report of meeting held 17–18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 325–332.
20. Welch S, Sharland M, Lyall E et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009; 10: 591–613.
21. Jong EC, Freedman DO. The immunocompromised traveler. Centers for Disease Control and Prevention, ed. *CDC Health Information for International Travel* 2010. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2009: 522.
22. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines#>
23. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9:57-61.
24. Obaro SK, Pughatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:510-8.
25. Brydak LB, Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups. *Drugs* 2000;60:35-53.
26. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine* 2002;20:B29-32.

27. Montoya CJ, Toro MF, Aguirre C et al. Abnormal humoral immune response to influenza vaccination in pediatric type-1 human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 501–508.
28. Esposito S, Tagliaferri L, Daleno C et al. Pandemic influenza A/H1N1 vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal influenza vaccine to HIV-infected children and adolescents. *Vaccine* 2011; 29: 1677–1682.
29. DeStefano, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ* 2008;86:373-80.
30. Nachman S, Kim S, King J, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003;112:66-73.
31. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2008;8:67-80.
32. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126: 186–190.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 794–795.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1042–1043.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 55:1265–1266.
36. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, Heckman B, Manzella A, Kabat B, Jean-Philippe P, Nachman S, Siberry GK International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1065 Protocol Team. Immunogenicity and Safety of 1 vs 2 Doses of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Youth Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr*. 2012 May 22.
37. AM Geretti on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Medicine* (2008), 9, 795–848.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR/March 22, 2013/ Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 2*.
39. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Chapter 22 v2_3. Update 11 september 2013.
40. Levin MJ. Varicella vaccination of Immunocompromised Children. *J Infect Dis* 2008;197:S200-6.
41. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001;8:32-6.
42. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children accessed at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
43. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Varicella: recommendation for use of varicella vaccine in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007;120:221-231.
44. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 2001; 139: 305–310.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84–90.
46. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927.
47. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–314.
48. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1–48.
49. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1–24.
50. Myron J, Levin, Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197–204.
51. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010 Oct 4;28(42):6858-67.
52. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J et al. Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women. *J Infect Dis*. 2013 Jun 1;207(11):1753-63.
53. EN Menson, MJ Mellado, A Bamford, G Castelli, D Duiculescu, M Marczyński, ML Navarro, HJ Scherpbier and PT Heath on behalf of the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group, PENTA Steering Committee and Children's HIV Association (CHIVA): Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe; British HIV Association 2012.
54. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 193–196.
55. Bannister C, Bennett L, Carville A, Azzopardi P. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the evidence that BCG vaccination should not be used in HIV-infected children? *J Trop Pediatr* 2009; 55:78–82.
56. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Rep. Atti n. 54/CSR. (G.U. 12 marzo 2012 Sup. Ord).

Farmaci equivalenti in HIV/AIDS

N/A

DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI

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

AUTORE	AZIENDE FARMACEUTICHE/DIAGNOSTICHE	RELAZIONE
Ammassari Adriana	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM
Andreoni Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Pfizer, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Angarano Gioacchino	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Antinori Andrea	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, ViiV HealthCare	Onorari per ECM/Consultancy; Finanziamenti di ricerca
Armignacco Orlando	Abbott, Angelini, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Schering-Plough	Onorari per ECM
Babudieri Sergio	Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Onorari per ECM
Bini Teresa	Nessuna	Nessuna
Bonfanti Paolo	Abbott/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Bonora Stefano	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Borderi Marco	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Bruno Raffaele	Abbott/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Cagarelli Roberto	Nessuna	Nessuna
Calcagno Andrea	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Capobianchi Maria Rosaria	Abbott (div. Diagnostici), Bristol-Myers Squibb, Diasorin, Merck Sharp & Dohme Italia, Roche Diagnostics, Roche Molecular Systems, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castagna Antonella	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Castelli Francesco	PI: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Shering, ViiV Healthcare. Finanziamenti di ricerca: Abbott, Pfizer	Finanziamenti di ricerca
Cattelan Anna Maria	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb; Janssen-Cilag, Roche, ViiV	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cauda Roberto	Abbott, Bristol-Myers Squibb; Merck Sharp & Dohme; GlaxoSmithKline; Gilead Sciences; Novartis; Pfizer; Janssen-Cilag, ViiV	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cerioni Alessandra	Nessuna	Nessuna
Chirriani Antonio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Cingolani Antonella	Nessuna	Nessuna
Cinque Paola	Abbott/Abbvie, Astellas, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Elan, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Corbelli Giulio Maria	Nessuna	Nessuna
D'Arminio Monforte Antonella	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
d'Ettore Gabriella	Nessuna	Nessuna
De Carli Gabriella	Gilead Sciences	Finanziamenti di ricerca
De Luca Andrea	Abbott, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Siemens Diagnostics, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Di Biagio Antonio	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Di Perri Giovanni	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Di Pietro Massimo	Abbott	Onorari per ECM
El Hamad Issa	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Ensign Barbara	Nessuna	Nessuna
Errico Margherita	Nessuna	Nessuna
Finarelli Alba Carola	Nessuna	Nessuna
Florida Marco	Nessuna	Nessuna
Gaeta Giovanni Battista	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck-Schering, Roche, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gervasoni Cristina	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM;
Galli Massimo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giacomet Vania	Nessuna	Nessuna
Gianotti Nicola	Abbott, Gilead Sciences, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Giaquinto Carlo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Pasteur MSD, Tibotec	Board; Finanziamenti di ricerca
Girardi Enrico	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Gori Andrea	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Grossi Paolo	Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Guaraldi Giovanni	Bristol-Myers Squibb, Contura, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme; Theratechnologies, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM. Finanziamenti di ricerca.
Ippolito Giuseppe	Nessuna	Nessuna
Lazzarin Adriano	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Lichtner Miriam	Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Liuzzi Giuseppina	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences	Onorari per ECM
Lo Caputo Sergio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Roche, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Maggi Paolo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Naovartis, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Maggiolo Franco	Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, Pfizer	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Malena Marina	Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag	Onorari per ECM
Marchetti Giulia	Nessuna	Nessuna
Marcotullio Simone	Abbott/Abbvie, Gilead Sciences, ViiV Healthcare.	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca. Compensi mai diretti, sempre all'istituzione Nadir Onlus e/o Fondazione Nadir Onlus.
Maserati Renato	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche, Tibotec, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Mastroianni Claudio	Abbott/Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, ViiV Healthcare	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Matteelli Alberto	Nessuna	Nessuna
Mazzotta Francesco	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche, Novartis, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Moroni Mauro	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, ViiV Healthcare	Nessuna

Mussini Cristina	Abbott, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Nicastri Emanuele	Bristol-Myers Squibb, Tibotec-Janssen, Pfizer	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca.
Nozza Silvia	Nessuna	Nessuna
Oldrini Massimo	Gilead Sciences	Finanziamenti di ricerca all'istituzione Lila Milano Onlus
Oleari Fabrizio	Nessuna	Nessuna
Palù Giorgio	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi-Pasteur, A.D.A.	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca.
Pani Luca	2008: Janssen-Cilag; Eli Lilly. 2008-2009: Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Pfizer, Sanofi-Aventis. 2008-ottobre 2010: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Janssen-Cilag, Organon Schering Plough USA, Pfizer, Sanofi-Aventis. Pharnaness: dimissioni CDA 05.08.2010; Proteios: messa in liquidazione 28.20.2010, cessazione 03.12.2010. Neureka srl: cessione quote 26.10.2011. Kemotech srl: cessione quote 23.11.2011	Onorari per ECM (fino al 2010)
Perno Carlo Federico	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Pompa Maria Grazia	Nessuna	Nessuna
Puoti Massimo	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Schering Plough	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Puro Vincenzo	Nessuna	Nessuna
Rancilio Laura	Nessuna	Nessuna
Ravizza Marina	Nessuna	Nessuna
Rizzardini Giuliano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Ruocco Giuseppe	Nessuna	Nessuna
Rusconi Stefano	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Sagnelli Evangelista	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Roche	Onorari per ECM
Santoro Maria	Abbott, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Sighinolfi Laura	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Stagnitta Maria	Nessuna	Nessuna
Starnini Giulio	Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer	Onorari per ECM
Tamburrini Enrica	Nessuna	Nessuna
Tambussi Giuseppe	Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Pfizer, Schering-Plough, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Tavio Marcello	Abbott, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM
Vaccher Emanuela	Nessuna	Nessuna
Vella Stefano	Abbott, Gilead, Janssen- Cilag, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, ViiV Healthcare	Onorari per ECM
Visintini Raffaele	Abbott	Onorari per ECM
Vullo Vincenzo	Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
Zuccotti Gian Vincenzo	Abbott, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme	Onorari per ECM; Finanziamenti di ricerca
<i>HIV Patient's Journey</i> (citato in introduzione)	Abbvie	Unconditional Grant