

EACS

European AIDS Clinical Society

Linee guida

Versione 6.1 - novembre 2012



La Società Clinica Europea per l'AIDS (EACS) è un gruppo no-profit di medici, clinici e ricercatori, specialisti nel campo dell'HIV/AIDS.

Il suo scopo è di riunire studiosi da tutta Europa per favorire lo scambio delle ultime conoscenze mediche e scientifiche sugli aspetti clinici dell'HIV/AIDS e delle sue complicanze.

Membri del Consiglio d'amministrazione

Manuel Battegay (Presidente)	Basilia, <i>Svizzera</i>
Fiona Mulcahy (Vicepresidente)	Dublino, <i>Irlanda</i>
Anna Maria Geretti (Segretaria)	Liverpool, <i>Regno Unito</i>
Nathan Clumeck (Tesoriere)	Bruxelles, <i>Belgio</i>
Peter Reiss (Presidente precedente)	Amsterdam, <i>Paesi Bassi</i>

Jose Arribas	Madrid, <i>Spagna</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italia</i>
Jose Gatell	Barcellona, <i>Spagna</i>
Christine Katlama	Parigi, <i>Francia</i>
Jens D. Lundgren	Copenaghen, <i>Danimarca</i>
Anton Pozniak	Londra, <i>Regno Unito</i>
Jürgen Rockstroh	Bonn, <i>Germania</i>
Mike Youle	Londra, <i>Regno Unito</i>

Indice

▪ Membri del Consiglio d'amministrazione.....	2	▪ Vaccinazione.....	44
▪ Membri dei Gruppi di Esperti.....	4	- Farmaci antimalarici e ART (Appendice)	
▪ Abbreviazioni utilizzate in questo documento.....	5	▪ Iperlattacidemia: diagnosi, prevenzione e gestione.....	45
Parte I Valutazione dei pazienti HIV-positivi alla prima visita e alle successive.....		- Gestione della iperlattacidemia e gestione dell'acidosi lattica (Appendice)	
Parte II Trattamento ART in pazienti HIV positivi.....		▪ Valutazione della disfunzione sessuale in persone che vivono con l'infezione da HIV.....	46
▪ Valutare la disponibilità del paziente ad iniziare una ART.....	10	▪ Trattamento della disfunzione sessuale in uomini che vivono con HIV.....	47
▪ Commenti alla tabella "Valutare la disponibilità del paziente ad iniziare una ART".....	11	▪ Deficit neurocognitivi: diagnosi e gestione.....	48
▪ Raccomandazioni per l'inizio della ART in persone HIV positive senza precedente esposizione alla ART.....	12	- Scala IADL (Attività strumentali della vita quotidiana) (Appendice)	
▪ Regime di combinazione per pazienti adulti naive agli antiretrovirali.....	13	Parte IV Linee guida per la gestione clinica ed il trattamento delle epatiti croniche B e C in adulti coinfecti con HIV.....	
▪ Infezione acuta da HIV.....	14	▪ Raccomandazioni generali per pazienti HIV-positivi coinfecti con virus epatitici.....	50
▪ Strategie di switch per pazienti virologicamente soppressi.....	15	▪ Valutazione delle indicazioni al trattamento dell'infezione da HBV in pazienti HIV-positivi.....	52
▪ Fallimento virologico.....	16	▪ Trattamento dell'infezione cronica da HBV in pazienti HIV-positivi.....	53
▪ Terapia della donna HIV-positiva in gravidanza.....	17	▪ Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento dell'epatite C in pazienti coinfecti con HIV.....	54
▪ HAART in pazienti con co-infezione HIV/TB.....	18	▪ Procedure diagnostiche per epatite C nella coinfezione con HIV.....	56
▪ Profilassi Post-esposizione.....	19	▪ Gestione delle nuove diagnosi di pazienti coinfecti HIV/HCV genotipo 1.....	57
▪ Farmaci antiretrovirali & classi di farmaci: effetti collaterali frequenti/gravi.....	20	▪ Gestione dei pazienti co-infetti HIV-HCV genotipo 1 in base allo stadio di fibrosi ed alla risposta del trattamento precedente.....	57
▪ Interazioni farmacologiche tra farmaci anti HIV e farmaci non anti HIV.....	22	▪ Durata ottimale proposta della dual terapia HCV nei pazienti coinfecti HCV/HIV non eleggibili per la triplice terapia contenente antivirali ad azione diretta contro HCV.....	58
- Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali (Appendice)		▪ Definizioni della risposta al trattamento a Peg-IFN e ribavirina.....	58
- Dosaggi di antiretrovirali raccomandati in pazienti con insufficienza epatica (Appendice)		▪ Utilizzo di boceprevir o telaprevir nei soggetti coinfecti HIV-HCV.....	59
- Aggiustamento di dose dei farmaci antiretrovirali in caso di insufficienza renale (Appendice)		▪ Classificazione e strategie proposte per pazienti HIV coinfecti con HCV genotipo 2, 3 o 4 non responders/relapsers precedentemente trattati con terapie basate su interferone.....	60
Parte III Linee guida sulla prevenzione e gestione delle comorbidità non-infettive in HIV.....		▪ Algoritmo la gestione dell'epatite HCV acuta in soggetti HIV positivi.....	61
▪ Aspetti specifici di HIV da considerare nella gestione delle comorbidità non-infettive.....	24	Appendice	
- Dipendenza da farmaci e tossicodipendenza (Appendice)		▪ Interventi per modificare lo stile di vita.....	I
▪ Neoplasie - metodi di screening.....	25	▪ Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali.....	II
- Interventi per modificare lo stile di vita (Appendice)		▪ Aggiustamento di dose dei farmaci antiretrovirali in caso di insufficienza renale.....	III
▪ Prevenzione della CVD.....	26	▪ Indicazioni e test per la tubulopatia renale prossimale (PRT).....	V
▪ Ipertensione: diagnosi e gestione.....	27	▪ Dosaggi di antiretrovirali raccomandati in pazienti con insufficienza epatica.....	VI
▪ Diabete di tipo 2: diagnosi e gestione.....	29	▪ Diagnosi e gestione della sindrome epatorenale (HRS).....	VIII
▪ Interventi per la terapia del diabete.....	30	▪ Farmaci antimalarici e ART.....	IX
▪ Dislipidemia: gestione.....	31	▪ Dipendenza da farmaci e tossicodipendenza.....	X
▪ Depressione: diagnosi e gestione.....	32	▪ Gestione della iperlattacidemia e gestione dell'acidosi lattica.....	XI
▪ Classificazione, posologia, tollerabilità ed effetti collaterali dei farmaci antidepressivi.....	34	▪ Scala IADL (Attività strumentali della vita quotidiana).....	XII
- Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali (Appendice)		▪ Gestione dei pazienti HIV con cirrosi epatica.....	XIV
▪ Malattie ossee: diagnosi, prevenzione e gestione.....	35	▪ Bibliografia.....	XVI
▪ Deficit di vitamina D: diagnosi e gestione.....	36	▪ Conflitti di interesse.....	XVII
▪ Malattie renali: diagnosi.....	37		
▪ ART: Nefrotossicità farmaco-associata.....	38		
- Aggiustamento di dose dei farmaci antiretrovirali in caso di insufficienza renale (Appendice)			
- Indicazioni e test per la tubulopatia renale prossimale (PRT) (Appendice)			
▪ Diagnosi e gestione del paziente HIV con ALT/AST elevate.....	39		
▪ Gestione della cirrosi in pazienti HIV-positivi.....	40		
- Dosaggi di antiretrovirali raccomandati in pazienti con insufficienza epatica (Appendice)			
- Diagnosi e gestione della sindrome epatorenale (HRS) (Appendice)			
▪ Lipodistrofia: prevenzione e gestione.....	42		
▪ Viaggi.....	43		

Membri dei Gruppi di Esperti

Trattamento dell'HIV

Presidente: Nathan Clumeck	Bruxelles, <i>Belgio</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italia</i>
Jose Arribas	Madrid, <i>Spagna</i>
Manuel Battegay	Basilia, <i>Svizzera</i>
Nikos Dedes	Atene, <i>Grecia</i>
Jose Gatell	Barcellona, <i>Spagna</i>
Anna Maria Geretti	Liverpool, <i>Regno Unito</i>
Christine Katlama	Parigi, <i>Francia</i>
Jens D. Lundgren	Copenaghen, <i>Danimarca</i>
Anton Pozniak	Londra, <i>Regno Unito</i>
François Raffi	Nantes, <i>Francia</i>

Comorbidità

Presidente: Jens D. Lundgren	Copenaghen, <i>Danimarca</i>
Manuel Battegay	Basilia, <i>Svizzera</i>
Georg Behrens	Hannover, <i>Germania</i>
Mark Bower	Londra, <i>Regno Unito</i>
Paola Cinque	Milano, <i>Italia</i>
Simon Collins	Londra, <i>Regno Unito</i>
Juliet Compston	Cambridge, <i>Regno Unito</i>
Gilbert Deray	Parigi, <i>Francia</i>
Stéphane De Wit	Bruxelles, <i>Belgio</i>
Christoph A. Fux	Berna, <i>Svizzera</i>
Giovanni Guaraldi	Modena, <i>Italia</i>
Patrick Mallon	Dublino, <i>Irlanda</i>
Esteban Martinez	Barcellona, <i>Spagna</i>
Socrates Papapoulos	Leiden, <i>Paesi Bassi</i>
Renaud du Pasquier	Lausanne, <i>Svizzera</i>
Neil Poulter	Londra, <i>Regno Unito</i>
Peter Reiss	Amsterdam, <i>Paesi Bassi</i>
Alessandra Viganò	Milano, <i>Italia</i>
Ian Williams	Londra, <i>Regno Unito</i>
Alan Winston	Londra, <i>Regno Unito</i>

Co-infezioni

Presidente: Jürgen Rockstroh	Bonn, <i>Germania</i>
Sanjay Bhagani	Londra, <i>Regno Unito</i>
Raffaele Bruno	Pavia, <i>Italia</i>
Diego García	Alicante, <i>Spagna</i>
Maxime Journiac	Parigi, <i>Francia</i>
Karine Lacombe	Parigi, <i>Francia</i>
Stefan Mauss	Dusseldorf, <i>Germania</i>
Lars Peters	Copenaghen, <i>Danimarca</i>
Massimo Puoti	Milano, <i>Italia</i>
Vicente Soriano	Madrid, <i>Spagna</i>
Cristina Tural	Barcellona, <i>Spagna</i>

Ringraziamenti: i comitati delle linee guida EACS hanno ricevuto utili commenti e suggerimenti dalle seguenti persone: T Brown, D Burger e C Marzolini

Abbreviazioni utilizzate in questo documento

ABBREVIAZIONI ART

- 3TC = lamivudina
- ABC = abacavir
- ATV = atazanavir
- d4T = stavudina
- ddI = didanosina
- DRV = darunavir
- EFV = efavirenz
- ENF = enfuvirtide
- ETV = etravirina
- FDC = Fixed Dose Combination (combinazione in dosi fisse)
- FPV = fosamprenavir
- FTC = emtricitabina
- IDV = indinavir
- ITI = inibitore dell'attività di transfer dell'integrasi
- LPV = lopinavir
- MVC = maraviroc
- NFV = nelfinavir
- NRTI = inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa
- NNRTI = inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa
- NVP = nevirapina
- PI = inibitori della proteasi
- PI/r = inibitori della proteasi farmacologicamente potenziati da ritonavir
- RAL = raltegravir
- RPV = rilpivirina
- RTV = ritonavir (usato come booster= /r)
- SQV = saquinavir
- TDF = tenofovir
- TPV = tipranavir
- ZDV = zidovudina

ALTRI ABBREVIAZIONI

- ACE = enzima convertente angiotensina
- ALP = fosfatasi alcalina
- ALT = alanino aminotrasferasi
- aMDRD = formula abbreviata per la modificazione della dieta nell'insufficienza renale
- ART = terapia antiretrovirale
- AST = aspartato aminotrasferasi
- BMD = densità minerale ossea
- BMI = body mass index (indice di massa corporea)
- CKD = malattia renale cronica
- CMV = cytomegalovirus
- CNS = sistema nervoso centrale, SNC
- COPD = malattia polmonare cronica ostruttiva, BPCO
- CSF = liquido cefalorachidiano
- CVD = Malattia cardiovascolare
- CXR = Rx torace
- DXA = densitometria assiale a raggi-X
- ECG = elettrocardiogramma
- eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato
- FBC = emocromo
- FRAX = strumento per la valutazione del rischio di frattura
- HBV = virus dell'epatite B
- HCV = virus dell'epatite C
- HDL-c = colesterolo HDL
- HIVAN = nefropatia associata ad HIV
- HPV = human papillomavirus (papillomavirus umano)
- HSR = hypersensitive reaction (reazione di ipersensibilità)
- IGRA = interferon-gamma release assay
- IHD = malattia cardiaca ischemica
- IST = Infezione sessualmente trasmessa
- IV = endovenoso
- LDL-c = colesterolo LDL
- LGV = lymphogranuloma venereum (linfogranuloma venereo)
- Mg = magnesio
- MSM = uomini che hanno rapporti sessuali con uomini
- PPD = purified protein derivative
- PSA = antigene specifico prostatico
- PTH = ormone paratiroideo
- RBV = ribavirina
- TC = colesterolo totale
- TDM = therapeutic drug monitoring (monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco)
- TG = trigliceridi
- UA/C = rapporto albumina/creatinina urinarie
- UP/C = rapporto proteine/creatinina urinarie
- VL = viral load (carica virale)
- WB = western blot
- Zn = zinco

Parte I Valutazione dei pazienti HIV-positivi alla prima visita e alle successive

Valutazione		Alla diagnosi di HIV	Prima di iniziare una ART	Frequenza nel follow-up	Commenti	Vedere pag.
ANAMNESI						
Anamnesi	Anamnesi completa comprendente	+	+		Al trasferimento di centro ripetere la valutazione	
	• Anamnesi familiare (ad es. CVD prematura, diabete, ipertensione, eventi CKD prematuri)	+			CVD prematura: Eventi cardiovascolari in parenti di primo grado: maschi < 55 anni, femmine < 65 anni	<u>26</u>
	• Trattamenti concomitanti ⁽¹⁾	+	+	Ad ogni visita		<u>22</u>
	• Comorbidità passate e presenti	+	+		Valutare CXR se precedente storia di malattia polmonare	
	• Anamnesi vaccinale	+			Titolazione degli anticorpi e indicazione vaccinazioni appropriate, se indicate	<u>44</u>
Psicosociale	• Stile di vita (consumo di alcool, fumo, alimentazione, esercizio aerobico, utilizzo di droghe)	+	+	6-12 m	Stili di vita scorretti richiedono monitoraggio più frequente	Appendice: Interventi per modificare lo stile di vita
	• Occupazione	+	+			
	• Situazione e stato sociale	+	+	Come indicato	Offrire consiglio e supporto se necessario	
	• Problemi psicologici	+	+	Ad ogni visita	Offrire counselling se necessario	
	• Partner e figli	+			Controllare con il test HIV partner e figli se a rischio	
Anamnesi sessuale e riproduttiva	• Precedenti rapporti sessuali	+		6-12 m	Affrontare i problemi inerenti la disfunzione sessuale	<u>46</u>
	• Sesso più sicuro	+		Come indicato	Il concetto di rischio di trasmissione sessuale dovrebbe essere affrontato dove indicato	
	• Stato sierologico del partner e comunicazione	+		Come indicato		
	• Problemi di concepimento	+	+	Come indicato		

Valutazione		Alla diagnosi di HIV	Prima di iniziare una ART	Frequenza nel follow-up	Commenti	Vedere pag.
MALATTIA HIV						
Anamnesi virologica	• Test di conferma se sierologia HIV positiva	+				
	• Carica virale plasmatica (HIV-RNA)	+	+	3-6 m	Monitoraggio più frequente dell'HIV-RNA quando viene iniziata la ART	<u>12-21</u>
	• Test di resistenza genotipica e sottotipo	+	+	Al fallimento virologico	Effettuare il test di resistenza genotipica prima di iniziare la ART se non effettuato in precedenza o se vi è il rischio di super-infezione	
	• Determinazione del tropismo virale R5 (se disponibile)	+/-	+		Effettuare il test del tropismo se nel regime terapeutico viene preso in considerazione l'antagonista dell'R5	
Anamnesi immunologica	• Conta assoluta e percentuale dei CD4 (CD8 e CD8% opzionali)	+	+	3-6 m ⁽ⁱⁱ⁾	Prendere in considerazione un monitoraggio meno frequente per pazienti stabili in trattamento ART con alta conta di CD4 ⁽ⁱⁱ⁾	
	• HLA B5701 (se disponibile)	+	+/-		Effettuare il test prima di iniziare una ART contenente abacavir, se non è stato effettuato in precedenza	<u>12-21</u>
CO-INFEZIONI						
IST	• Sierologia per sifilide	+		Annuale/come indicato	Valutare screening più frequente se soggetto a rischio	
	• Screening delle IST	+		Annuale/come indicato	Effettuare lo screening se paziente a rischio	
Epatiti Virali	• Sierologia per Epatite A	+			Effettuare lo screening se paziente a rischio, vaccinare se non immune	<u>44</u>
	• Screening per Epatite C	+		Annuale/come indicato	Screening annuale se rischio presente. Valutare l'HCV-RNA se sierologia HCV positiva o se vi è il sospetto di un'infezione acuta. Se HCV-RNA +	<u>46</u>
	• Screening per Epatite B	+	+		Vaccinare se non immune. Screening annuale in pazienti a rischio. Se HBsAg+	<u>52</u>
Tubercolosi	• CXR	+			Considerare CXR di routine in pazienti provenienti da Paesi ad alta prevalenza di TB	
	• PPD se conta CD4 > 400	+		Ripetere lo screening in caso di esposizione		
	• IGRAs in popolazioni ad alto rischio selezionate (se disponibile)	+				

	Valutazione	Alla diagnosi di HIV	Prima di iniziare una ART	Frequenza nel follow-up	Commenti	Vedere pag.
Altri	• Sierologia per virus varicella zoster	+			Proporre la vaccinazione dove è indicato	<u>44</u>
	• Sierologia per morbillo/rosolia	+			Proporre la vaccinazione dove è indicato	<u>44</u>
	• Sierologia per toxoplasmosi	+				
	• Sierologia per CMV	+				
	• Sierologia per Leishmaniosi	+/-			Effettuare screening a seconda dei viaggi precedenti/origine	
	• Parassiti tropicali: ad es. sierologia per Schistosoma, Strongyloides	+/-			Effettuare screening a seconda dei viaggi precedenti/origine	
COMORBIDITÀ NON-INFETTIVE						
Problemi ematologici	• FBC	+	+	3-12 m		
	• Emoglobinopatie	+			Controllare nei pazienti a rischio	
	• G6PD	+			Controllare nei pazienti a rischio	Appendice: Interventi per modificare lo stile di vita
Composizione corporea	• Indice di massa corporea	+	+	Annuale		
Malattia cardiovascolare	• Valutazione del rischio (Framingham score ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	+	Annuale	Dovrebbe essere effettuata in tutti gli uomini > 40 anni e donne > 50 anni senza storia di CVD	<u>26</u>
	• ECG	+	+/-		Valutare ECG alla baseline prima di iniziare PI che potrebbero dare problemi di conduzione	
Iperensione	• Pressione arteriosa	+	+	Annuale		<u>27</u>
Profilo lipidico	• TC, HDL-c, LDL-c, TG ^(iv)	+	+	Annuale	Da ripetere a digiuno se utilizzati per interventi di tipo medico (cioè ≥ 8 ore senza alcun introito calorico)	<u>31</u>
Glucosio	• Glicemia	+	+	6-12 m	Considerare il test orale da carico di glucosio/HbA1c se glicemia a digiuno compresa tra 5,7-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL)	<u>29</u>
Epatopatia	• Valutazione del rischio ^(v)	+	+	Annuale	Se presenti fattori di rischio per CDK: monitoraggio più frequente prima e/o in corso di terapia con farmaci nefrotossici	<u>39</u>
Malattia renale	• ALT/AST, ALP, Bilirubina	+	+	3-12 m		<u>37</u>
	• Valutazione del rischio ^(vi)	+	+	Annuale		
	• eGFR (aMDRD) ^(vii)	+	+	3-12 m	Monitoraggio più frequente se fattori di rischio per CKD e/o prima e in corso di terapia con farmaci nefrotossici ^(ix)	
	• Esame urine ^(viii)	+	+	Annuale	Ogni 6 mesi se eGFR < 60 mL/min; se proteinuria ≥ 1+ e/o eGFR < 60 mL/min effettuare UP/C o UA/C ^(viii)	

	Valutazione	Alla diagnosi di HIV	Prima di iniziare una ART	Frequenza nel follow-up	Commenti	Vedere pag.
Malattia ossea	• Profilo metabolismo osseo: calcio, P, ALP	+	+	6-12 m		<u>35</u>
	• Valutazione del rischio ^(x) (FRAX® ^(xi)) in pazienti > 40 anni)	+	+	2 aa	Considerate la DXA in pazienti a rischio	
Vitamina D	• 25-OH vitamina D	+		Come indicato	Controllare nei pazienti a rischio	<u>36</u>
Deficit neurocognitivi	• Domande di screening	+	+	2 aa	Screening di tutti i pazienti senza fattori confondenti. Se valori anormali o paziente sintomatico fare riferimento alla pagina dell'algoritmo per un'ulteriore valutazione	<u>48</u>
	• Domande di screening	+	+	1-2 aa	Controllare nei pazienti a rischio	<u>32</u>
Depressione	• Mammografia			1-3 aa	Donne tra i 50 e i 70 anni	<u>25</u>
	• PAP test cervicale			1-3 aa	Donne sessualmente attive	
	• Anoscopia e PAP test (MSM)			1-3 aa	Dubbia evidenza di utilità	
	• Ecografia ed alfafetoproteina			6 m	Persone con cirrosi	<u>40</u>
Neoplasie	• Altri				Controverso	

- i Controllare tutti i farmaci concomitanti che potrebbero interagire con farmaci ART o aumentare le co-morbidità.
- ii Se in terapia ART stabile con VL undetectable e conta CD4 > 350/mm³, considerare monitoraggio della conta CD4 meno frequentemente ogni 6-12 mesi.
- iii Un'equazione specificamente sviluppata per la popolazione HIV è in corso di sviluppo (vd. www.cphiv.dk/tools.aspx). Da notare che se i singoli pazienti ricevono farmaci per controllare la dislipidemia e/o l'ipertensione, l'interpretazione della stima deve essere effettuata con cautela.
- iv Un calcolatore per valutare il colesterolo LDL nei casi con TG nella norma può essere reperito all'indirizzo www.cphiv.dk/tools.aspx.
- v Fattori di rischio per malattia epatica cronica includono: alcool, epatiti virali, obesità, diabete, resistenza all'insulina, iperlipidemia, farmaci epatotossici

- vi Fattori di rischio per malattia renale cronica (CKD) includono: ipertensione, diabete, CVD, familiarità, etnia africana, epatiti virali, farmaci nefrotossici
- vii eGFR: utilizzare la formula abbreviata delle modifiche della dieta nella malattia renale (aMDRD) basata sulla creatinina sierica, sesso, età ed etnia (vedi: www.cphiv.dk/tools.aspx).
- viii Alcuni esperti consigliano UA/C o UP/C come test di screening per proteinuria in tutti i pazienti. UA/C: ratio albumina/creatinina urinarie (mg/mmol) rivela principalmente una malattia glomerulare. Da utilizzarsi in pazienti diabetici. UP/C: ratio proteine totali/creatinina urinarie (mg/mmol) rivela tutte le proteine secondarie a danno glomerulare e tubulare.
- ix Uno screening aggiuntivo è necessario per pazienti in terapia con tenofovir (vd. 38).

- x Fattori di rischio classici includono: età avanzata, genere femminile, ipogonadismo, familiarità per fratture d'anca, basso BMI (≤ 19 kg/m²), deficit di vitamina D, fumo, inattività fisica, storia di fratture per impatti minimi, abuso di alcool (> 3 unità/giorno), esposizione a steroidi (dose minima di 5 mg per > 3 mesi)
- xi Strumento per la valutazione del rischio di frattura (FRAX®) come definito dall'OMS: (www.shef.ac.uk/FRAX).

Parte II Trattamento ART in pazienti HIV positivi

Valutare la disponibilità del paziente ad iniziare una ART ⁽ⁱ⁾

Scopo: Facilitare la scelta e incominciare una ART in quei pazienti per i quali sia consigliato dalle linee guida internazionali.

Prima di iniziare una ART valutare possibili difficoltà nella capacità decisionale e nell'aderenza

Fattori correlati al paziente:

- A. Depressione ⁽ⁱⁱ⁾
- B. Abuso di alcool o droghe ⁽ⁱⁱⁱ⁾
- C. Problemi cognitivi ^(iv)
- D. Scarse competenze per la salute

Fattori correlati al sistema:

- E. Assicurazione medica e accesso ai farmaci
- F. Continuità dell'accesso ai farmaci
- G. Supporto sociale e isolamento

Riconoscere, discutere e ridurre i problemi ove possibile!

Valutare la disponibilità del paziente e supportare i progressi tra i vari stadi: ^(v)

"Vorrei parlare dei farmaci per l'HIV". <pausa> "Cosa ne pensa?" ^(vi)

Ricordare:

- Stabilire il programma prima di ogni incontro
- Utilizzare domande aperte quando possibile
- Utilizzare la tecnica WEMS ^(vii)

Precontemplazione: "Non ne ho bisogno, sto bene" "Non voglio pensarci"

Supporto: Dimostrare rispetto per l'atteggiamento del paziente / Cercare di comprenderne le conoscenze sulla salute e sulle terapie / Creare fiducia / Fornire brevi informazioni individualizzate / Programmare il successivo appuntamento.

Rivalutare lo stadio

Contemplazione: "Sto soppesando le possibilità e mi sento confuso sul da farsi"

Supporto: Permettere l'ambivalenza / Supportare l'analisi dei pro e contro insieme al paziente / Valutare la necessità di informazioni e supportarne la ricerca / Programmare il successivo appuntamento.

 **NO**

Rivalutare lo stadio

Preparazione: "Voglio iniziare, credo che i farmaci mi consentiranno di vivere una vita normale"

Supporto: Rinforzare la decisione / Scegliere congiuntamente il regime più adatto / Educare: aderenza, resistenza, effetti collaterali / Discutere l'integrazione nella vita quotidiana / Valutare l'efficacia personale

Domandare: Crede che sarà in grado di assumere una cART con continuità dopo averla iniziata?

Utilizzare: VAS 0-10 ^(viii)

0 5 10

 **NO**

I pazienti che si presentano in ospedale potrebbero trovarsi in stadi differenti di preparazione ad iniziare la terapia: precontemplazione, contemplazione o preparazione [Modello Transteoretico; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Il primo passo consiste nel valutarne lo stadio e, successivamente, supportare/ intervenire di conseguenza. Eccezione a ciò è il paziente che si presenta tardivamente o molto tardivamente (cioè con < 200 o < 50 CD4/μL). In questo caso l'inizio di una ART non dovrebbe essere ritardato; il clinico dovrebbe cercare di individuare le principali barriere all'aderenza e supportare il paziente in modo che sia pronto per il tempestivo inizio di una ART.

Considerare il miglioramento delle abilità:

- Allenamento all'assunzione dei farmaci, possibilmente MEMS (2-4 sett) ^(ix)
- Terapia direttamente osservata con supporto
- Utilizzare strumenti: Contenitori per le compresse, allarmi sul telefono cellulare, coinvolgere persone vicine ove appropriato

INIZIARE E MANTENERE L'ADERENZA

Ricercare: Problemi di aderenza ad ogni incontro ^(x)

Supporto: Discutere gli effetti collaterali, istruire circa i marker surrogati, discutere l'integrazione dell'orario di assunzione dei farmaci

Potenziare: Fornire un riscontro positivo:

Commenti alla tabella "Valutare la disponibilità del paziente ad iniziare una ART"

- i Questa tabella dovrebbe facilitare l'inizio di una ART. I problemi da considerare elencati in questa tabella, come la capacità decisionale o le barriere all'aderenza, devono essere valutati clinicamente nel loro contesto. Ad esempio il clinico deve giudicare se una ART debba essere iniziata immediatamente nonostante alcune barriere all'aderenza o se sia giustificato ritardarne l'avvio. Considerare l'ambiente culturale del paziente.
- ii Domandare: *"Nel mese passato, è stato spesso infastidito dal sentirsi abbattuto, depresso o senza speranza?" "Nel mese passato, ha provato spesso scarso interesse o piacere nelle sue attività?" "Vorrebbe aiuto al riguardo?"* Se le risposte sono affermative la sensibilità è del 96 % e la specificità del 89 % (Arroll B et al. BMJ 327:1144-1146. 2003).
- iii Domandare: *"Ha pensato di ridurre il Consumo di alcool?"*; *"Si è mai sentito Annoiato quando gli altri le parlano del suo bere?"*; *"Si è mai sentito colpevole (Guilty) per il bere?"*; *"Hai mai bevuto come prima cosa al mattino (Eye opener)?"*. Una risposta affermativa a più di due domande-CAGE significa una sensibilità e specificità superiori al 90 % per uso problematico di alcool (Kitchens JM. JAMA 272(22): > -1787: 1994). Formulare domande simili per l'utilizzo di droghe.
- iv Domandare: *"Sente di avere problemi di concentrazione nella vita quotidiana?"*; *"Si sente lento nel pensare?"*; *"Sente di avere problemi di memoria?"*; *"Qualche amico o parente ha espresso il dubbio che lei abbia problemi di memoria o di concentrazione?"*
- v I pazienti che si presentano in ospedale potrebbero essere in stadi differenti di preparazione ad iniziare la terapia: precontemplazione, contemplazione o preparazione [Modello Transteoretico; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Il primo passo consiste nel valutarne lo stadio e, successivamente, supportare/intervenire di conseguenza. Eccezione a ciò è il paziente che si presenta tardivamente o molto tardivamente (cioè con < 200 o < 50 CD4/μL). In questo caso l'inizio di una ART non dovrebbe essere ritardato; il clinico dovrebbe cercare di individuare le principali barriere all'aderenza e supportare il paziente in modo che sia pronto per il tempestivo inizio di una ART.
- vi Questa è una domanda iniziale consigliata per appurare il grado di disponibilità del paziente. La discussione successiva indicherà a quale dei tre stadi iniziali è giunto il paziente: lui/lei potrebbe perfino essere pronto per la terapia.
- vii WEMS: Aspettare (> 3 sec), Ripetere, Specchiare, Riassumere (Waiting, Echoing, Mirroring, Summarising) (Langewitz W et al. BMJ 325:682-683. 2002).
- viii VAS (=Visual Analogue Scale). Da 0 a 10 ovvero 0 = Non ce la farò, 10 = Sono sicuro di farcela.
- ix L'allenamento all'assunzione dei farmaci/ MEMS training può essere fatto con vitamine prima di iniziare una ART.
- x Domande sull'aderenza suggerite: *"Nelle passate 4 settimane, quante volte ha dimenticato una dose dei farmaci anti-HIV? Ogni giorno, più di una volta a settimana, una volta a settimana, una volta ogni due settimane, una volta in un mese, mai?" "Ha dimenticato più di una dose di fila?"* (Glass TR et al. Antiviral Therapy 13(1):77-85. 2008).

Adattato da: J. Fehr, D. Nicca, F. Raffi, R. Spirig, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, NEAT, 2008.

Raccomandazioni per l'inizio della ART in persone HIV positive senza precedente esposizione alla ART ⁽ⁱ⁾

Le raccomandazioni sono classificate tenendo conto sia del grado di progressione della malattia da HIV che della presenza dell'alto rischio di sviluppare vari tipi di condizioni (co-morbide)

Condizione	Attuale conta di linfociti TCD4 ^(ii,iii)	
	350-500	> 500
Infezione asintomatica da HIV	C	D
Malattia da HIV sintomatica (stadiazione CDC B o C) inclusa la tubercolosi	R	R
Infezione Primaria da HIV	C	C
Gravidanza (prima del terzo trimestre)	R	R
Condizioni (probabili o possibili) associate all'HIV, oltre a quelle dello stadio CDC B o C:		
Patologia renale HIV-relata	R	R
Danno neurocognitivo HIV-relato	R	R
Linfoma di Hodgkin's	R	R
Neoplasia HPV-relata	R	R
Altre neoplasie non AIDS definenti che necessitano chemio e/o radio terapia	C	C
Malattia autoimmune - non diversamente spiegabile	C	C
Alto rischio di CVD (> 20% rischio stimato a 10 anni) o storia di CVD	C	C
Epatiti virali croniche		
Epatite da HBV che necessita di trattamento anti HBV	R	R
Epatite da HBV che non necessita di trattamento anti HBV	C/R ^(iv)	D
Epatite da HCV per cui il trattamento è stato valutato o iniziato	R ^(v)	D ^(vi)
Epatite da HCV per cui il trattamento non è fattibile	R	C

i La decisione di iniziare la ART deve essere individualizzata indipendentemente dalla conta dei CD4 e dai livelli plasmatici di HIV-RNA, specialmente se il paziente richiede la terapia ARV ed è pronto ad assumerla, e/o per altre ragioni personali. **Nelle coppie sierodifferenti, l'inizio precoce della ART come aspetto della strategia globale per ridurre la trasmissione dell'HIV al partner sieronegativo dovrebbe essere fortemente considerato e discusso attivamente.**

Il paziente deve essere accuratamente preparato, in modo da ottimizzarne l'accettazione e l'aderenza.

Il test di resistenza genotipica e la determinazione del sottotipo è raccomandata prima di iniziare la ART; idealmente al momento della diagnosi di HIV positività, oppure prima di iniziare la ART. Se il test genotipico non è disponibile, è raccomandato inserire un PI con booster di ritonavir nella terapia di prima linea.

Prima di iniziare la terapia, l'HIV-RNA e la conta dei CD4 dovrebbero essere ripetuti per avere un baseline e valutare la risposta successiva.

ii **La ART è sempre raccomandata in ogni persona HIV positiva con una conta di CD4 inferiore a 350/ μ L.**

iii **C**= l'uso dell' ART dovrebbe essere considerato; per i pazienti in queste situazioni, alcuni esperti raccomandano di iniziare la ART mentre altri raccomandano di rimandare l'inizio della ART; questo equilibrio clinico indica che sebbene certe evidenze supportino l'inizio della terapia, bisogna tenere in considerazione il rischio di reazioni avverse conosciute o sconosciute nell'uso della ART e quindi il rapporto rischio/beneficio dell'uso della ART in queste circostanze non è stato ancora ben definito.

D= rimandare inizio della ART.

R= l'uso della ART è raccomandato.

iv L'inizio della ART è raccomandato nei pazienti HBeAg-positivi.

v L'inizio della ART è raccomandato per ottimizzare l'outcome del trattamento anti HCV.

vi Il trattamento anti HCV per tentare di eradicare l'HCV dovrebbe essere prioritario e la ART posticipata.

Regime di combinazione per pazienti adulti naive agli antiretrovirali

Regimi raccomandati (*)

Un farmaco della colonna A deve essere associato con i farmaci elencati nella colonna B (**)

A	B	Commenti
NNRTI	NRTI	
<ul style="list-style-type: none"> • EFV (i) • RPV (iii) 	ABC/3TC (vii) o TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC in coformulazione • ABC/3TC in coformulazione • EFV/TDF/FTC in coformulazione • RPV/TDF/FTC in coformulazione
<ul style="list-style-type: none"> • NVP (iii) 	TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC in coformulazione
PI con booster di ritonavir		
<ul style="list-style-type: none"> • ATV/r (iv) • DRV/r (iv) • LPV/r (v) 	ABC/3TC (vii) o TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid o 800/200 mg qd
ITI		
<ul style="list-style-type: none"> • RAL 	TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • RAL: 400 mg bid

Componenti del regime alternativo

PI con booster di ritonavir	Commenti
<ul style="list-style-type: none"> • SQV/r 	1000/100 mg BID
<ul style="list-style-type: none"> • FPV/r 	700/100 mg BID o 1400/200 mg QD
NRTI	
<ul style="list-style-type: none"> • TDF-3TC • ZDV/3TC • ddl/3TC o ddl/FTC (viii) 	ZDV/3TC in coformulazione
Inibitori del CCR5	
MVC (vi)	Solo se HIV CCR5 tropico (viii)

* Solo i farmaci che attualmente sono autorizzati per l'inizio della terapia dall'EMA europea sono stati presi in considerazione.

** I farmaci generici anti HIV stanno diventando sempre più disponibili e possono essere usati fintanto che siano sovrapponibili al farmaco originale e non vengano meno alle combinazioni a dosi fisse raccomandate.

i EFV: non è raccomandato che venga iniziato nella donna in gravidanza o nella donna che usi metodi contraccettivi non attendibili e in maniera costante; la prosecuzione è possibile se già iniziato prima della gravidanza; non attivo sull'HIV-2 e HIV-1 gruppo O.

RPV: solo se VL < 100 000 cp/ml; PPI controindicati, antagonisti H2 devono essere assunti 12 ore prima o 4 ore dopo la RPV.

iii NVP: utilizzare con estrema attenzione in donne con CD4 > 250 e uomini con CD4 > 400 µL e solo se il beneficio supera il rischio; non è attiva sull'HIV-2 e HIV-1 gruppo O.

iv Lo studio Castle (LPV/r vs. ATV/r) ha dimostrato una migliore tollerabilità di ATV/r e lo studio Artemis una migliore efficacia e tollerabilità di DRV/r.

v ACTG 5142, studio randomizzato ha mostrato una più bassa efficacia virologica di LPV/r vs EFV anche se non vi erano mutazioni ai PI nei fallimenti di LPV/r e due nucleosidici. Tuttavia, le mutazioni ai PI sono state riscontrate nei trattamenti con LPV/r + EFV.

vi Senza autorizzazione in Europa per pazienti naive

vii ABC controindicato se HLA B*5701 positivo. Anche in caso il test HLA B*5701 risultasse negativo è necessario counselling sulla possibilità di reazione da ipersensibilità (HSR). ABC dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con elevato rischio cardiovascolare e/o con una carica virale al di sopra di 100 000 copie/mL.

viii Solo se intolleranza agli altri NRTIs raccomandati o non disponibilità degli stessi.

Infezione acuta da HIV

Definizione di Infezione Primaria da HIV

- Esposizione ad alto rischio nelle precedenti 2-8 settimane, sommata a:
- sintomi clinici,
- HIV dimostrabile nel plasma (Antigene p24 e/o HIV-RNA > 10.000 c/mL)
- test sierologico negativo o indeterminato (ELISA negativo o debolmente positivo, e WB ≤ 1 banda)
- Raccomandazione: confermare l'infezione da HIV attraverso il test anticorpale (WB) 2 settimane dopo.

Terapia:

- Terapia indicata se:
 - Manifestazioni cliniche definenti AIDS
 - CD4 confermati < 350/mm³ al terzo mese o oltre.
- Terapia da considerarsi se:
 - Malattia grave/sintomi prolungati (soprattutto se a carico del sistema nervoso centrale)
- Se viene preso in considerazione il trattamento della PHI (PHS), il paziente dovrebbe essere arruolato preferibilmente in un trial clinico.
- Terapia opzionale, in quanto si basa solo su presupposti teorici. Nella maggior parte dei casi, attendere fino al sesto mese (controllando CD4 e HIV-RNA plasmatico) e seguire i criteri per l'inizio della terapia nell'infezione cronica da HIV. Alcuni esperti consigliano la terapia come mezzo per prevenire la trasmissione dell'HIV.
- Terapia dovrebbe essere proseguita per tutta la vita.
- Instaurare controlli più ravvicinati in caso d'interruzione del trattamento

Test di resistenza:

- Raccomandato in ogni caso non appena l'infezione acuta da HIV è diagnosticata, anche se il trattamento non viene iniziato.
- In caso non possa essere effettuato, conservare il plasma per eseguire il test in futuro.

Trasmissione:

- Riconoscere infezioni sessualmente trasmesse (IST) comprese Sifilide, Gonorrea, Clamidia (uretrite e linfogranuloma venereo), HPV, Epatite B ed Epatite C.
- Fornire informazioni al paziente con nuova diagnosi di infezione da HIV sull'alto rischio di trasmissione e sui sistemi per prevenire il contagio (preservativo) compresa la necessità di avvertire i partner e consigliare loro l'esecuzione del test.

Strategie di switch per pazienti virologicamente soppressi (carica virale plasmatica confermata < 50 copie/ml)

Indicazioni:

1. Switch per tossicità

- Tossicità documentata
- Gestione di possibili interazioni farmacologiche
- Effetti collaterali
- Gravidanza programmata

2. Switch per prevenzione di tossicità a lungo termine

- Prevenzione di tossicità a lungo termine ("pre-emptive switch", switch preventivo)
- Possibile impatto negativo dei farmaci in corso su invecchiamento e/o comorbidità ad esempio rischio cardiovascolare o parametri metabolici

3. Switch per semplificazione

- Desiderio di semplificare il regime terapeutico
- Regime terapeutico in corso non più raccomandato

Principi:

1. Un PI con booster potrebbe essere cambiato nell'ottica della semplificazione, prevenzione o miglioramento delle alterazioni metaboliche e/o dell'aderenza ad atazanavir non boosterato; un NNRTI o raltegravir solo se vengono mantenuti nel regime terapeutico 2 NRTI attivi.
2. Semplificazione di un regime complesso con numerosi farmaci in pazienti pluritrattati con **1)** sostituzione di farmaci di difficile somministrazione (enfuvirtide) e/o con scarsa attività (NRTIs in caso di resistenza a multipli NRTIs) e **2)** aggiunta di nuovi farmaci attivi, ben tollerati e semplici da somministrare.
3. Switch da NRTIs bid a qd per semplificazione e/o prevenzione di tossicità a lungo termine.
4. Switch all'interno della classe se effetti collaterali farmaco-specifici.
5. Switch da PI/r a NNRTI per semplificazione, prevenzione o miglioramento di alterazioni metaboliche e promozione dell'aderenza. NVP ha un profilo metabolico favorevole. EFV ha il vantaggio della possibile somministrazione co-formulata di tre farmaci (Atripla).
6. Revisione della storia completa della terapia antiretrovirale e dei test di resistenza disponibili.
7. Evitare di passare ad un farmaco con una bassa barriera genetica in presenza di un backbone compromesso dalla possibilità di aver sviluppato una resistenza di classe.

Strategie non raccomandate:

- a. Terapie intermittenti, sequenziali o interruzioni prolungate.
- b. Combinazioni a due farmaci ad esempio 1 NRTI + 1 NNRTI o 1 NRTI + 1 PI senza ritonavir o 1 NRTI + RAL, o 2 NRTIs
- c. Combinazioni di tre NRTIs

Altre strategie:

Monoterapie con PI/r utilizzando LPV/r bid, o preferenzialmente DRV/r qd, possono rappresentare un'opzione in pazienti con intolleranza a NRTIs o per strategie di semplificazione. Questa possibilità si applica unicamente a quei pazienti senza fallimenti precedenti in corso di terapia con PIs e soppressione virologica (carica virale < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi.

Fallimento virologico

Definizione	HIV-RNA plasmatico confermato > 50 copie/mL 6 mesi dopo l'inizio della terapia (prima linea o modificazione) in pazienti che rimangono in ART ⁽ⁱ⁾
Consigli generali	<ul style="list-style-type: none"> • Analizzare la potenza attesa del regime terapeutico • Valutare aderenza, accettazione, tollerabilità, interazioni tra farmaci, interazioni cibo-farmaci, problemi psicologici • Eseguire il test di resistenza al fallimento terapeutico (disponibile normalmente per livelli di VL > 350-500 c/mL ed in laboratori specializzati per livelli di viremia più bassa) e valutazione dei test di resistenza precedenti per le mutazioni sviluppate • Test del tropismo • Considerare il TDM • Rivalutare l'anamnesi farmacologica antiretrovirale • Identificare opzioni terapeutiche efficaci, farmaci e combinazioni potenzialmente efficaci
Gestione del fallimento virologico (VF)	<p>Se RNA plasmatico > 50 e < 500-1000 copie/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllo dell'aderenza • Controllo dell'HIV-RNA plasmatico da 1 a 2 mesi dopo <p>Se il test genotipico non è disponibile, considerare il cambiamento di regime basandosi sui trattamenti ed i test di resistenza precedenti</p> <p>Se HIV-RNA plasmatico confermato > 500/1000 copie/mL, cambiare regime non appena possibile. Come cambiare dipende dal risultato del test di resistenza genotipico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessun riscontro di mutazioni associate a resistenza: ricontrollare aderenza, eseguire il TDM • Riscontro di mutazioni associate a resistenza: passare a un regime soppressivo basato sull'anamnesi farmacologica; consigliata una discussione multidisciplinare <p>Obiettivo del nuovo regime: HIV-RNA plasmatico < 400 c/ml dopo 3 mesi, HIV-RNA plasmatico < 50 c/mL dopo 6 mesi</p>
In caso di dimostrate mutazioni associate a resistenza	<p>Raccomandazioni generali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usare almeno 2 e preferibilmente 3 farmaci attivi nel nuovo regime (compresi farmaci attivi appartenenti a classi precedentemente utilizzate) • Ogni regime terapeutico dovrebbe comprendere almeno un PI/r attivo (ad esempio darunavir/r) più 1 farmaco di una classe non precedentemente utilizzata ad esempio inibitori della fusione, dell'integrasi o antagonisti del CCR5 (se il test del tropismo mostra solo virus R5) o 1 NNRTI (ad esempio etravirina), valutato in base al test genotipico • Ritardare il cambio se, sulla base di dati di resistenza sono disponibili meno di 2 farmaci attivi, eccetto in pazienti con conta dei CD4 bassa (< 100/mm³) o con alto rischio di deterioramento clinico per i quali l'obiettivo è il mantenimento dell'immunità attraverso una riduzione parziale dell'HIV-RNA plasmatico (riduzione > 1 log) riciclando i farmaci già utilizzati. • Se opzioni limitate, considerare farmaci sperimentali e nuovi, preferendo l'inserimento in trial clinici (ma evitando la monoterapia funzionale) • Interruzioni terapeutiche non sono raccomandate • Considerare la continuazione di 3TC o FTC in situazioni particolari anche se vi è una documentata mutazione di resistenza (M184V/I) <p>Se sono disponibili diverse opzioni, i criteri di preferenza includono: semplicità del regime, valutazione dei rischi di tossicità, interazioni farmacologiche, future terapie di salvataggio</p>

i A seconda della metodica della carica virale, questo limite potrebbe essere superiore o inferiore

Terapia della donna HIV-positiva in gravidanza

La donna in gravidanza deve essere monitorata ogni mese e il più vicino possibile alla data prevista per il parto.

<p>Criteria per iniziare una ART nella donna in gravidanza (vd. i differenti scenari)</p>	<p>Gli stessi delle pazienti non in gravidanza</p>
<p>Obiettivo della terapia nella donna in gravidanza</p>	<p>Soppressione totale dell'HIV-RNA plasmatico entro il terzo trimestre e in particolare al momento del parto</p>
<p>Test di resistenza</p>	<p>Come per le pazienti non in gravidanza ovvero prima di iniziare una ARV e in caso di fallimento virologico</p>
<p>SCENARIO</p> <p>1. Donne che iniziano una gravidanza durante una ART</p> <p>2. Donne in gravidanza anche se naive al trattamento indipendentemente dal fatto che soddisfino i criteri (CD4) per l'inizio della ART</p> <p>3. Donne il cui follow up inizia dopo la 28esima settimana di gravidanza</p>	<p>1. Continuare la ART</p> <p>2. E' fortemente raccomandato iniziare una ART all'inizio del 2° trimestre</p> <p>3. Iniziare una ART immediatamente</p>
<p>Regimi antiretrovirali in gravidanza</p>	<p>Gli stessi della paziente non in gravidanza</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP e EFV non devono essere incominciati, ma la prosecuzione è possibile se iniziati prima della gravidanza • Tra i PI/r, preferire LPV/r, SQV/r o ATV/r • RAL, DRV/r: utilizzo solo in condizioni particolari; sono disponibili pochi dati nella donna in gravidanza
<p>Farmaci contro-indicati in gravidanza</p>	<p>ddl + d4T, una combinazione di tre NRTIs</p>
<p>AZT e.v. durante il travaglio</p>	<p>Vantaggio non accertato se HIV-RNA plasmatico < 50 c/mL</p>
<p>Singole dosi di NVP durante il travaglio</p>	<p>Non raccomandato</p>
<p>Parto cesareo</p>	<p>Indicato; vantaggio non accertato se HIV-RNA plasmatico < 50 c/mL alla settimana 34-36</p> <p>In questo caso, considerare solo il parto vaginale</p>

ART in pazienti con co-infezione HIV/TB

Il momento adeguato di inizio ART in pazienti con coinfezione TB/HIV va valutato in base alla conta CD4/mm³

Conta dei CD4, cell/mm ³	QUANDO INIZIARE UNA ART
< 100	Il più velocemente possibile e idealmente entro 2 settimane ⁽ⁱ⁾
100–350	Al più presto possibile, ma si può attendere fino al termine dei primi due mesi di terapia antitubercolare soprattutto se vi son problemi di interazione tra farmaci, aderenza e tossicità
> 350	A seconda del giudizio del curante

Uso concomitante di farmaci anti-TB e antiretrovirali:

- **NRTIs:** nessuna interazione significativa con rifampicina né rifabutina
 - **NNRTI:**
 - EFV e rifampicina: Nessun cambiamento della dose di Efavirenz nei neri Africani. Nei Caucasicci, considerare EFV 800 mg qd se peso > 60 kg, 600 mg qd se < 60 kg; rifampicina alla dose standard. Ad ogni modo il TDM è raccomandato dopo due settimane
 - EFV e rifabutina: EFV al dosaggio standard; rifabutina aumentata a 450 mg die
 - NVP: non raccomandata
 - Etravirina: non raccomandata
 - **PI:**
 - e rifampicina: non raccomandata
 - e rifabutina: rifabutina 150 mg x 3 la settimana con ATV/r, DRV/r, LPV/r o SQV/r; PI/r al dosaggio standard; controllare gli enzimi epatici e, se possibile, eseguire il TDM per i PIs.
 - **Raltegravir:**
 - e rifampicina: utilizzare con cautela (solamente se non vi siano alternative), se utilizzato: raltegravir 800 mg bid
 - e rifabutina: può essere somministrata con raltegravir entrambi alle dosi normali
 - **Maraviroc:**
 - e rifampicina: utilizzare con cautela, a un dosaggio raddoppiato di 600 mg bid di maraviroc
 - e rifabutina: dosi standard
 - **Enfuvirtide:** nessuna interazione significativa con rifampicina né rifabutina
- Laddove le combinazioni non siano raccomandate è da considerarsi la consulenza di un medico specialista in infezione da HIV. Il TDM di NNRTI e PI dovrebbe essere effettuato se il regime terapeutico contiene uno di questi farmaci. I livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari dovrebbero essere misurati ove vi siano dubbi sull'assorbimento o sulla risposta alla terapia anti-TB.

Combinazioni di antiretrovirali di prima linea raccomandate in pazienti in terapia con farmaci anti-TB

Tra i regimi raccomandati per pazienti naive alla terapia antiretrovirale, la preferenza dovrebbe cadere su EFV/TDF/FTC con l'aggiustamento posologico di EFV (vedi sopra).

Alternativo

- PI/r raccomandato + TDF/FTC, insieme a rifabutina al posto di rifampicina;
 - Utilizzare con cautela
 1. raltegravir 800 mg bid + TDF/FTC con rifampicina
 2. Se carica virale plasmatica < 100.000 c/mL, la combinazione co-formulata ZDV/ABC/3TC bid +/- tenofovir, può rappresentare un'alternativa a breve termine fino al completamento della terapia antitubercolare.
- Se non fosse possibile utilizzare questi farmaci per resistenza/intolleranza andrebbe ricercato il consiglio di un esperto.

ⁱ Essere consapevoli della possibilità di avere una IRIS in pazienti che iniziano la terapia antiretrovirale con un basso livello di CD4 ed un inizio precoce I corticosteroidi dovrebbero essere considerati come trattamento della IRIS in alcune circostanze

Profilassi Post-esposizione

	PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE (PEP) RACCOMANDATA SE	
	Tipo di esposizione	Stato del paziente sorgente
Sangue	Penetrazione sottocutanea o intramuscolare con ago EV o IM, o dispositivo intravascolare	HIV + O stato sierologico non noto ma presenza di fattori di rischio per HIV
	<ul style="list-style-type: none"> • Danno percutaneo con un oggetto tagliente (bisturi), ago IM o SC, ago da sutura • Contatto > 15 min di una mucosa o di cute non integra 	HIV +
Secrezioni genitali	Sesso anale o vaginale	HIV + O stato sierologico non noto ma presenza di fattori di rischio per HIV
	Sesso orale passivo con eiaculazione	HIV +
Utilizzo di droghe per via endovenosa	Scambio di siringa, ago, materiale per la preparazione o qualunque altro tipo di materiale	HIV +

- Raccomandato il test rapido per HCV e HIV del paziente sorgente (se lo stato sierologico per HIV non è noto)
- Se il paziente sorgente è HIV-positivo in terapia ART richiedere il test di resistenza se VL dimostrabile
- PEP individualizzata in accordo con la storia terapeutica ed i precedenti test di resistenza del paziente fonte di infezione
- La PEP dovrebbe essere idealmente iniziata entro 4 ore dall'esposizione e non più tardi di 48 ore dopo
- Durata della PEP: 4 settimane
- Regime della PEP: TDF/FTC (in alternativa: ZDV/3TC) + LPV/r compresse 400/100 mg bid
- Screening completo degli apparati genitali in caso di esposizione sessuale
- Follow-up:
 - Sierologia per HIV + HBV e HCV, test di gravidanza (per le donne) entro 48 ore dall'esposizione
 - Rivalutazione delle indicazioni alla PEP da parte di un esperto in infezione da HIV entro 48-72 ore
 - Valutare la tollerabilità del regime PEP
 - Transaminasi, HCV-PCR e sierologia per HCV a 1 mese se il paziente sorgente era HCV-positivo (dimostrato o sospettato)
 - Ripetere sierologia per HIV dopo 2 e 4 mesi e sierologia per sifilide dopo 1 mese se esposizione sessuale

Farmaci antiretrovirali & classi di farmaci: effetti collaterali frequenti/**gravi** ⁽¹⁾ 1/2

	Cute	Apparato digerente	Fegato	CV	Muscolo-scheletrico	Genitourinario	Nervoso	Grasso corporeo	Metabolico	Altri
NRTI										
ZDV	Colorazione delle unghie	Nausea	Steatosi		Miopatia			Lipoatrofia	Dislipidemia Iperlattacidemia	Anemia
d4T		Pancreatite	Steatosi				Neuropatia periferica		Dislipidemia Iperlattacidemia	
ddl		Pancreatite	Steatosi, Fibrosi epatica	IHD					Iperlattacidemia	
3TC										
FTC										
ABC	Rash *			IHD						*: Ipersensibilità sistemica (HLA B*5701-dipendente)
TDF					↓ BMD, Osteomalacia	sindrome di Fanconi				
NNRTI										
EFV	Rash		Epatite				Depressione, ideazione suicida		Dislipidemia	Teratogenesi
NVP	Rash		Epatite				Stordimento, disturbi del sonno		Ginecomastia	Ridotto livello di vitamina D Ipersensibilità sistemica (dipendente da CD4, sesso e ART precedenti)
ETV	Rash									

Farmaci antiretrovirali & classi di farmaci: effetti collaterali frequenti/**gravi** ⁽ⁱ⁾ 2/2

	Cute	Apparato digerente	Fegato	CV	Muscolo-scheletrico	Genitourinario	Nervoso	Grasso corporeo	Metabolico	Altri
PI										
IDV	Cute secca									
	Distrofia ungueale		Ittero	IHD		Nefrolitiasi		↑ grasso addominale	Dislipidemia Diabete mellito	
SQVI									Dislipidemia	
LPV		Nausea e diarrea ⁽ⁱⁱ⁾		IHD					Dislipidemia	
	Rash			IHD					Dislipidemia	
ATV/r			Ittero			Nefrolitiasi		↑ grasso addominale	Dislipidemia	
DRV	Rash								Dislipidemia	
TPV			Epatite				Emorragia intracranica		Dislipidemia	
Inibitori di fusione										
ENF	Reazioni al sito di iniezione									Ipersensibilità, ↑ rischio di polmonite
Inibitori dell'integrasi										
RAL		Nausea			Miopatia		Cefalea			
Inibitori del CCR5										
MVC			Epatite	IHD						↑ rischio di infezioni

i "Eventi gravi" (ovvero che possano mettere a rischio la vita del paziente e rappresentano emergenze mediche) sono contrassegnati in rosso. "Eventi frequenti" (attesi ovvero in almeno 10 % dei pazienti trattati) sono contrassegnati in neretto.

ii Frequenza e gravità variano a seconda del singolo farmaco.

Interazioni farmacologiche tra farmaci anti HIV e farmaci non anti HIV ⁽ⁱ⁾

	Farmaci non anti HIV	ATV/r	DRV	LPV	RTV ⁽ⁱⁱ⁾	EFV	ETV	NVP	MVC	RAL
FARMACI CARDIOVASCOLARI	atorvastatina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓*	↔	↔
	fluvastatina	↔*	↔*	↔*	↔*		↑*		↔*	↔*
	pravastatina	↔*	↑	↔	↔	↓	↓*	↔*	↔	↔
	rosuvastatina	↑	↑*	↑	↑	↔	↑*	↔	↔	↔
	simvastatina	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	amlodipina	↑* ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔
	diltiazem	↑ ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑	↑	↓	↓*	↓	E*	↔
	metoprolol	↑*	↑*	↑*	↑*	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	verapamil	↑* ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	E*	↔*
	warfarin	↑ o ↓*	↓	↓	↓	↑ o ↓*	↑*	↑ o ↓*	↔*	↔*
FARMACI DEL SNC	diazepam	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	midazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	citalopram	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	mirtazapina	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	paroxetina	↑*	↓	↑*	↑	↔	↔	↔*	↔*	↔*
	sertralina	↑*	↓	↑*	↑	↓	↓*	↓*	↔*	↔*
	pimozide	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	carbamazepina	↑D	↑	↑D	↑	↓D	D	↓D	D	D
	lamotrigina	↔**	↔*	↓	↓	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
phenytoin	D	D	D	↓	↓D	D	↓D	D	D	
AGENTI ANTI INFETTIVI	clarithromycin	↑E	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	↔*
	fluconazole	↔	↔*	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	itraconazole	↑E	↑E	↑E	↑	↓	↓E	↓	E	↔
	rifabutina	↑	↑E	↑	↑	↓	D			↔
	rifampicina	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	voriconazole	↓	↓	↓	↓	↓E	↓E	↓E	E	↔
Miscellanea	antiacidi	D	↔	↔		↔	↔*	↔	↔*	E
	PPI	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	anti H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	buprenorfina	↑	↑	↔	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	inalazioni di budesonide	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	derivati dell'ergotamina	↑	↑	↑	↑	↑	↑*		↔*	↔*
	ethinylestradiol	↑*	↓	↓	↓		↔	↓	↔	↔
	inalazioni di fluticasone	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	metadone	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↔*	↔
	inalazioni di salmeterolo	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	sildenafil	↑*	↑	↑	↑	↓*	↓	↓*	↔*	↔
Erba di san Giovanni (hypericum perforatum)	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	

Commenti:

- i Questa tabella riassume le interazioni tra la terapia anti HIV ed alcuni farmaci comunemente prescritti così come le interazioni farmacologiche di particolare rilevanza clinica. Questa tabella non è esaustiva; per ulteriori interazioni e dati più precisi di farmacocinetica e di aggiustamenti di dosaggio fare riferimento a www.hiv-druginteractions.org.
- ii Ritonavir dosato come un potenziatore farmacocinetico o come agente antiretrovirale.
- iii Il controllo dell'ECG è raccomandato.

Legenda:

- ↑ = esposizione aumentata di farmaci non anti HIV
- ↓ = esposizione diminuita di farmaci non anti HIV
- ↔ = effetto non significativo
- E = esposizione elevata di farmaci anti HIV
- D = esposizione diminuita di farmaci anti HIV
- * = previsione basata solo sui profili metabolici dei farmaci, nessun dato clinico da studi di interazione, l'assenza di * indica che i dati clinici sono disponibili
- ** = effetto con ATV non boosterato. ATV con booster ↓ lamotrigina ed etinilestradiolo

Legenda:

- rosso = questi farmaci non dovrebbero essere co-somministrati
- giallo = potenziale interazione che potrebbe richiedere un monitoraggio stretto o alterazioni del dosaggio del farmaco o del tempo di somministrazione
- verde = non attese interazioni cliniche significative

Nota: il "semaforo" usato per classificare il significato clinico delle interazioni farmacologiche si riferisce al sito www.hiv-druginteractions.org

Parte III Linee guida sulla prevenzione e gestione delle comorbidità non-infettive in HIV

Aspetti specifici di HIV da considerare nella gestione delle comorbidità non-infettive

Le comorbidità non-infettive includono le patologie cardiovascolari, renali, epatiche, metaboliche, neoplastiche e ossee, le alterazioni del sistema nervoso centrale e le disfunzioni sessuali. Sebbene l'HIV ed altre infezioni possano essere coinvolte nella loro patogenesi, questa parte delle linee guida EACS si concentra su principi differenti di prevenzione e/o gestione delle stesse piuttosto che sull'uso di antiretrovirali o anti-infettivi in pazienti HIV-positivi adulti o adolescenti.

Queste comorbidità stanno diventando sempre più importanti per le persone HIV-positivo come conseguenza dell'aumentata aspettativa di vita garantita da terapie ART efficaci. Inoltre alcuni certi o presunti fattori di rischio associati all'HIV possono contribuire allo sviluppo delle stesse: condizioni come immunoattivazione, infiammazione e problemi di coagulazione sono associati alla replicazione non controllata di HIV, alla presenza di co-infezioni (ad es. HCV), alla ART e all'immunodeficienza persistente.

Il personale sanitario coinvolto nella gestione di pazienti HIV-positivi non esperto nell'uso della ART dovrebbe consultare uno specialista in infezione da HIV prima di introdurre o modificare qualsiasi tipo di trattamento che la persona HIV-positiva stia ricevendo.

D'altro canto molti specialisti dell'HIV non sono esperti nelle comorbidità non-infettive e dovrebbero cercare il consiglio di specialisti per la prevenzione e gestione di queste condizioni. Situazioni in cui la consulenza di esperti è generalmente raccomandata sono indicate in queste linee guida.

Prevenire e gestire le comorbidità in HIV spesso implica l'utilizzo di più farmaci, aumentando il rischio di aderenze subottimali e compromettendo quindi il beneficio continuativo della ART. La possibilità di interazioni con la ART, inoltre, dovrebbe essere accuratamente considerata prima di introdurre qualsiasi terapia. A questo scopo, fare riferimento a www.hiv-druginteractions.org.

Queste linee guida sono destinate a fornire la miglior guida possibile per la gestione clinica dei malati e i livelli di evidenza a supporto dei consigli variano da caso a caso. Poiché dai trial randomizzati controllati sono emerse scarse evidenze in merito ad una migliore gestione delle comorbidità non-infettive nell'infezione da HIV, ne consegue che la moderna gestione derivi principalmente da linee guida mediche generali. Queste linee guida rappresentano quindi l'opinione condivisa di un gruppo di esperti nel campo dell'HIV e relative comorbidità senza che sia stato intrapreso alcun tentativo di misurare qualità e forza delle evidenze sottostanti le raccomandazioni del gruppo.

A seconda delle scoperte della futura ricerca clinica queste linee guida saranno regolarmente aggiornate. La versione online delle linee guida, all'indirizzo www.europeanaidsclinicalociety.org, contiene informazioni più dettagliate e collegamenti ad altri siti web rilevanti; quest'ultima sarà regolarmente aggiornata.

Le presenti linee guida si concentrano su comorbidità non-infettive che vengono frequentemente riscontrate nella gestione dei pazienti HIV positivi; sono affrontate inoltre comorbidità che necessitano di considerazioni specifiche. Altre condizioni legate alla gestione delle malattie in corso di infezione da HIV che non sono state discusse in forma estesa ma potrebbero essere incluse in versioni future sono:

- Problemi di salute delle donne non ancora trattati
- Neuropatia che può essere causata da infezioni (ad es. HIV), da alcuni farmaci ARV (vd. p. 20), da altri farmaci neurotossici e da malattie metaboliche (ad es. diabete).

Neoplasie - metodi di screening ⁽ⁱ⁾

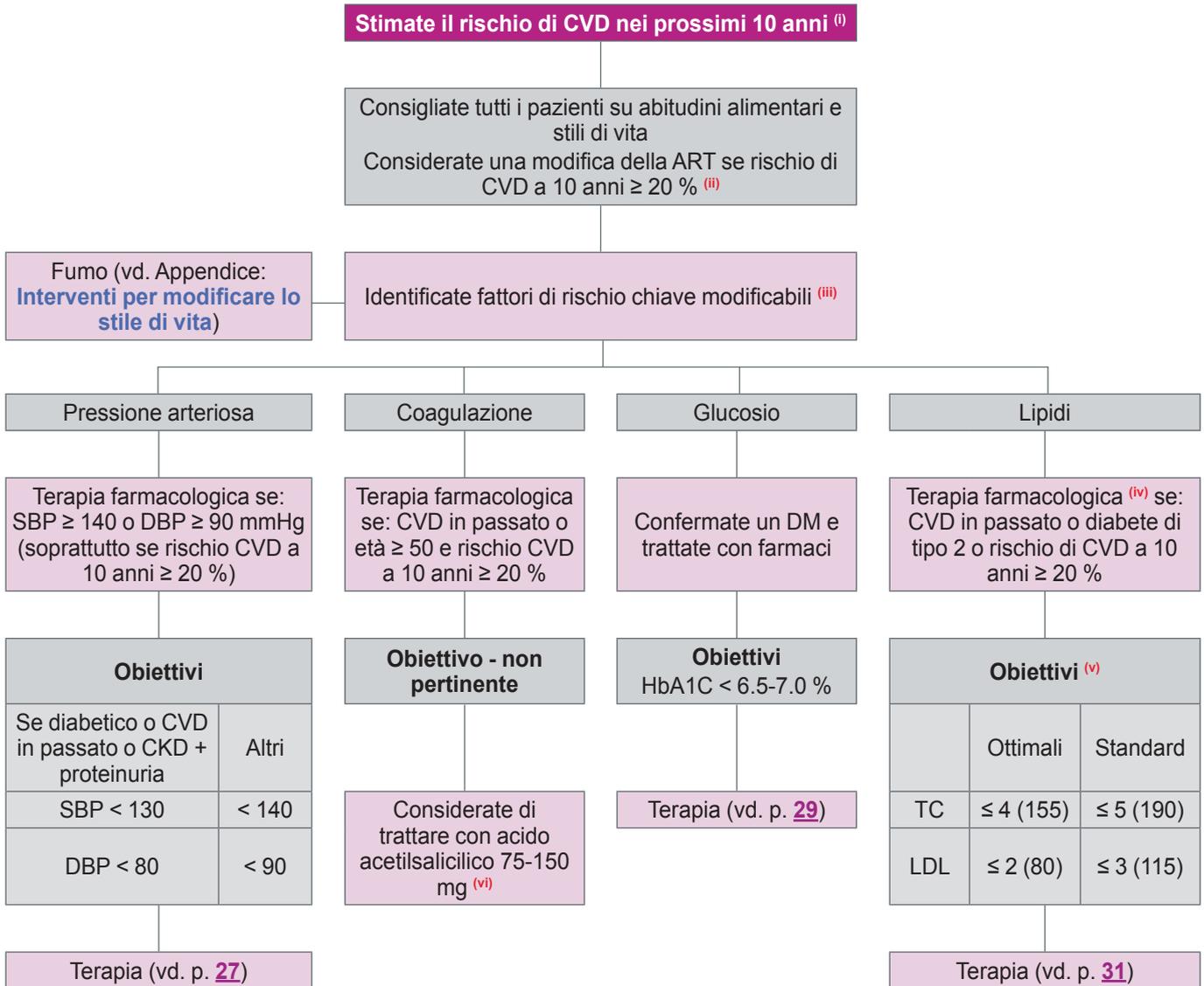
Problema	Pazienti	Procedura	Evidenza del beneficio	Intervallo di screening	Commenti aggiuntivi
Neoplasia anale	Uomini omosessuali	Esame rettale digitale ± test di Papanicolau	Sconosciuto - consigliato da alcuni esperti	1-3 aa	Se Pap test anormale, anoscopia
Neoplasia della mammella	Donne 50-70 aa	Mammografia	↓ Ridotta mortalità dovuta a tumore	1-3 aa	
Neoplasia della cervice uterina	Donne sessualmente attive	Test di Papanicolau	↓ Ridotta mortalità dovuta a tumore	1-3 aa	Il gruppo target dovrebbe includere almeno donne da 30 a 59 anni. Intervallo di screening più lunghi si possono effettuare in caso di test precedenti ripetutamente negativi
Neoplasia del colon-retto	Persone 50-75 aa	Sangue occulto su feci	↓ Mortalità da tumore del colon-retto	1-3 aa	Il beneficio è marginale
Carcinoma epatocellulare	Persone con cirrosi	Ecografia ed alfafetoproteina	Diagnosi precoce per consentire una migliore capacità di eradicazione chirurgica	Ogni sei mesi	
Neoplasia della prostata	Uomini > 50 aa	Esame rettale digitale ± PSA (antigene specifico prostatico)	Utilizzo del PSA è controverso	1-3 aa	Vantaggi: ↑ aumento delle diagnosi precoci Svantaggi: Trattamenti non necessari, nessuna ↓ della mortalità associata al tumore

ⁱ Raccomandazioni di screening derivate dalla popolazione generale. Questi screening sarebbero preferenzialmente da eseguirsi all'interno di programmi nazionali di screening della popolazione generale. Sebbene il linfoma non-Hodgkin abbia una incidenza maggiore in pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale, non è a oggi noto se si possa effettuare uno screening.

Un'esame accurato della pelle dovrebbe essere eseguito regolarmente per rivelare neoplasie quali il sarcoma di Kaposi, il carcinoma delle cellule basali e il melanoma maligno.

Prevenzione della CVD

Principi: L'intensità degli sforzi per prevenire la CVD dipendono dal sottostante rischio di CVD, che può essere stimato ⁽ⁱ⁾. Gli sforzi per la prevenzione sono di natura differente e richiedono il coinvolgimento di vari specialisti, in particolare se il rischio di CVD è elevato e sempre in quei pazienti con un'anamnesi di CVD.



i Utilizzate l'equazione di Framingham; è stata sviluppata un'equazione specificatamente per la popolazione HIV (vd. www.cphiv.dk/tools.aspx). Questa valutazione e le considerazioni associate nella figura dovrebbero essere ripetute annualmente in tutti i pazienti (vd. p. **6**) per essere certi che tutti gli interventi siano iniziati in tempo).

ii Le opzioni di modifica della ART includono: (1) rimpiazzate i PI/r con NNRTI o con un altro PI/r con minori effetti metabolici (vd. p. **20**); (2) considerate di rimpiazzare d4T, ZDV o ABC con TDF.

iii Sui fattori di rischio modificabili la terapia farmacologica è riservata a particolari sottogruppi dove i potenziali benefici superano i danni potenziali. Da notare che, in gruppi selezionati, esiste un beneficio nel combinare interventi diversi. Per ogni riduzione di 10 mmHg nella pressione sistolica e di 1 mmol/L (39 mg/dL) nel colesterolo totale e l'uso di acido acetilsalicilico, ognuno riduce il rischio di IHD del 20-25%; l'effetto è addizionale. Studi osservazionali riportano che la cessazione del fumo dia risultati maggiori con una riduzione del rischio di IHD del 50% - e che sia addizionale con altri interventi.

iv Vd. la discussione sulla terapia di pazienti a più basso rischio CVD all'indirizzo www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.

v I livelli target da utilizzare come guida non sono definitivi e sono espressi in mmol/L con mg/dL tra parentesi. In caso LDL non possa essere calcolato per livelli elevati di trigliceridi si dovrebbe utilizzare il target di 0,8 mmol/L (30 mg/dL) di non-HDL-c (TC meno HDL-c) più elevato rispetto al target corrispondente di LDL-c. I livelli target di TG non sono elencati in quanto il contributo indipendente dei TG al rischio di CVD non è chiaro come non è chiaro se sia necessario trattare tale condizione (vd. p. **31**).

vi L'evidenza di beneficio in pazienti con una storia di CVD (compresi i diabetici) è meno forte.

Iipertensione: diagnosi e gestione - 1/2

PRESSIONE ARTERIOSA (MMHG) ⁽ⁱ⁾ + DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DEL GRADO DI IPERTENSIONE					
Altri fattori di rischio e anamnesi patologica	Normale: SBP 120-129 o DBP 80-84	Alta normale: SBP 130-139 o DBP 85-89	Grado 1: SBP 140-159 o DBP 90-99	Grado 2: SBP 160-179 o DBP 100-109	Grado 3: SBP > 180 o DBP > 110
Nessun altro fattore di rischio	Rischio generale Nessun intervento sulla BP	Rischio generale Nessun intervento sulla BP	Rischio aggiuntivo basso Modifiche nello stile di vita per vari mesi ⁽ⁱⁱ⁾ , poi possibile terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo medio Modifiche nello stile di vita per vari mesi ⁽ⁱⁱ⁾ , poi terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo alto Terapia farmacologica immediata ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾
1-2 fattori di rischio ^(iv)	Rischio aggiuntivo basso Modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo basso Modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo medio Modifiche nello stile di vita per vari mesi ⁽ⁱⁱ⁾ , poi terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo medio Modifiche nello stile di vita per vari mesi ⁽ⁱⁱ⁾ , poi terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica immediata ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾
3 o più fattori di rischio ^(iv) o malattia d'organo ^(v) o diabete	Rischio aggiuntivo medio Modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica immediata ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾
Condizioni cliniche associate ^(vi)	Rischio aggiuntivo alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾	Rischio aggiuntivo molto alto Terapia farmacologica immediata ⁽ⁱⁱⁱ⁾ e modifiche nello stile di vita ⁽ⁱⁱ⁾

i SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione arteriosa diastolica. Ripetute misure della pressione devono essere utilizzate per stratificare i pazienti.

ii Interventi raccomandati sugli stili di vita - vd. Appendice: **Interventi per modificare lo stile di vita**. Tabella adattata da J. Hypertension 2003; 21:1779-86.

iii **Vd. la pagina seguente**

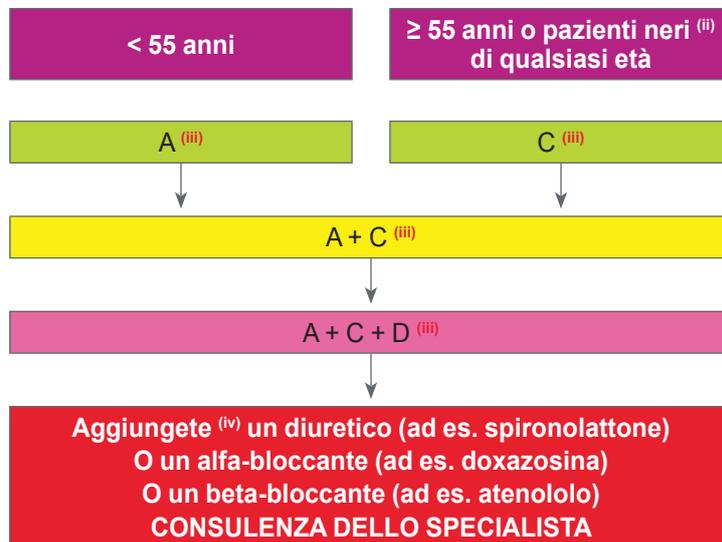
iv Fattori di rischio includono età (> 45 anni per maschi; > 55 anni per femmine), fumo, familiarità e anamnesi per eventi CVD prematuri.

v Malattia d'organo: ipertrofia ventricolare sinistra, evidenza ecografica di ispessimento della parete arteriosa, microalbuminuria.

vi Condizioni cliniche associate: CVD, IHD, malattia renale, malattia vascolare periferica, retinopatia avanzata.

Attenzione: cautela nell'utilizzo di farmaci antipertensivi e ART per le numerose interazioni farmacologiche.

Scegliere i farmaci ⁽ⁱ⁾ per i pazienti con nuova diagnosi di ipertensione



Abbreviazioni + dettagli:

- A ACE-inibitori (ad es. perindopril, lisinopril, ramipril) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) generici (ad es. losartan, candesartan)
- C Calcio-antagonisti di-idropiridinici (ad es. amlodipina). Se intollerante si possono utilizzare verapamil (da notare: da somministrare a bassi dosaggi con PIs poiché potrebbero aumentarne le concentrazioni plasmatiche portando a reazioni tossiche) o diltiazem.
- D Diuretici tiazide simili (ad es. indapamide o clortalidone)

i Vari farmaci antipertensivi interagiscono con la farmacocinetica dei farmaci ART: controllate sempre per la possibilità di interazioni

ii Pazienti neri sono quelli di origine Africana o Caraibica, e non di etnia mista Asiatici o Cinesi.

iii Aspettate 2-6 settimane per valutare se gli obiettivi sono raggiunti (p. 26) – se così non fosse, andate al passo successivo

iv Necessari 4-5 farmaci per la gestione. La gestione dell'ipertensione richiede conoscenze di tipo specialistico.

Diabete di tipo 2: diagnosi e gestione

Criteria diagnostici ⁽ⁱ⁾

	Glicemia a digiuno mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱ⁾	Test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) 2-h valore mmol/L (mg/dL) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv)
Diabete	≥ 7,0 (126) O →	≥ 11,1 (200)	≥ 6,5 %
Intolleranza ai glucidi (IGT)	≤ 7,0 (126) E →	7,8 – 11,0 (140 – 199)	Prediabete
Glicemia a digiuno alterata (IFG)	5,7 – 6,9 (100 – 125)	≤ 7,8 (140)	5,7-6,4 %

i Come definito dall'OMS e dalla International Diabetes Federation (2005)

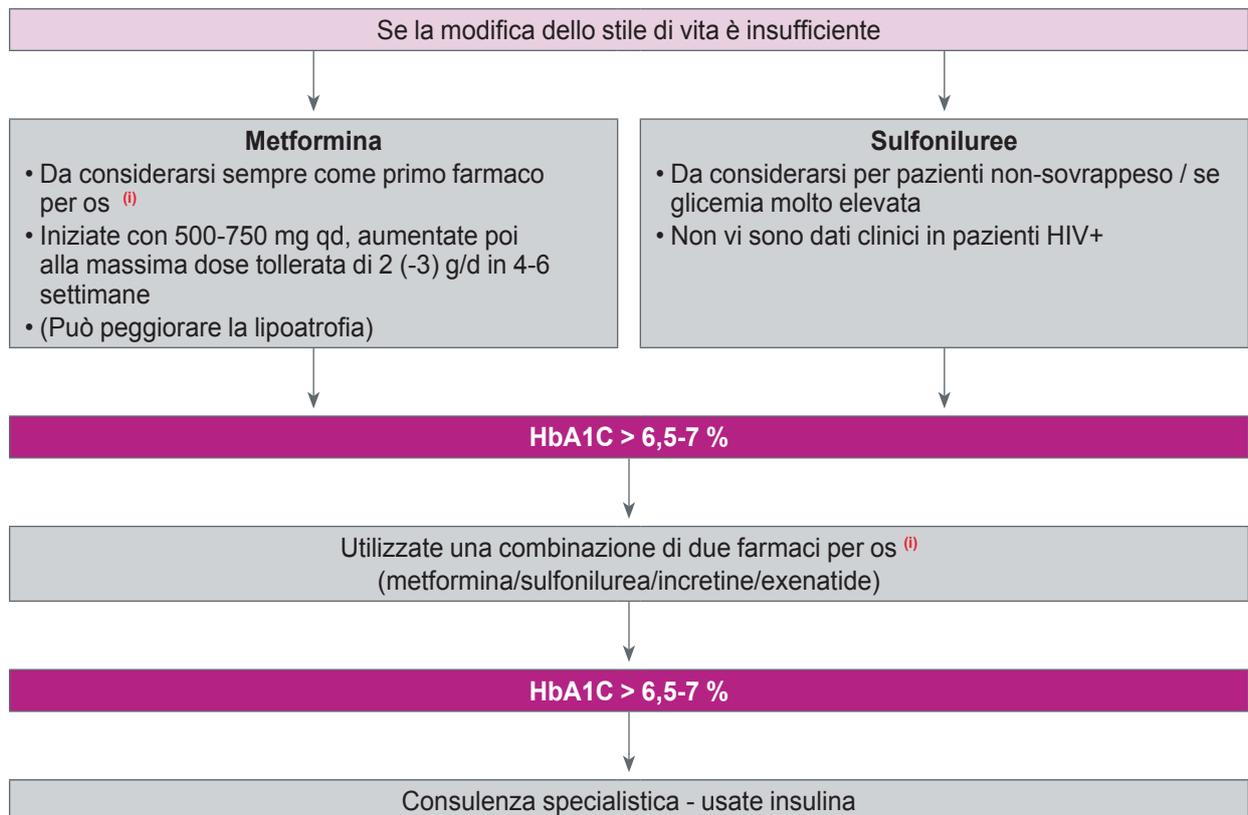
ii Un risultato anormale deve essere ripetuto prima di confermare la diagnosi

iii E' raccomandato in pazienti con glicemia a digiuno di 5,7 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg/dL) in quanto potrebbe identificare pazienti con diabete.

iv Non utilizzare HbA1c in presenza di emoglobinopatie, aumentato turnover di eritrociti e grave insufficienza epatica o renale. Valori elevati vengono falsamente misurati nelle supplementazioni di ferro, vitamina C ed E così come nell'età avanzata (età > 70: HbA1c +0,4 %)

Sia IGT sia IFG aumentano la morbilità e la mortalità CV, e aumentano il rischio di sviluppare diabete di 4-6 volte. Questi pazienti dovrebbero essere consigliati sulla modifica degli stili di vita e i loro fattori di rischio CV identificati e trattati.

Interventi per la terapia del diabete



i Dati molto limitati per le incretine (ad esempio liraglutide, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) e exenatide nei pazienti HIV; non interazioni attese clinicamente significative; l'uso clinico del pioglitazone è in discussione per i suoi effetti collaterali

Gestione dei pazienti con diabete

Obiettivi della terapia: controllo della glicemia (HbA1c < 6,5-7 % senza ipoglicemia, glicemia a digiunodi 4-6 mmol (73-110 mg/dL);

- Lipidi plasmatici (vd. p. [31](#)) e pressione arteriosa nella norma < 130/80 mmHg (vd. p. [27](#))
- Acido acetilsalicilico (75-150 mg/d) va preso in considerazione per pazienti diabetici con elevato rischio CVD (vd. p. [26](#))
- Lo screening per nefropatia, polineuropatia e retinopatia dovrebbe essere eseguito come per i pazienti diabetici HIV-negativi.
- La consulenza con uno specialista in diabetologia è raccomandata.

Dislipidemia: gestione

Principi:

Livelli elevati di LDL-c aumentano il rischio di CVD mentre la riduzione delle stesse diminuisce questo rischio (vedi tabella sottostante per l'uso di farmaci con questa indicazione); il contrario è vero per HDL-c. Le implicazioni nel rischio CVD dai livelli maggiori a quelli normali di TG sono poco chiare, così come i TG non sono un fattore di rischio indipendente di CVD ed al momento il beneficio clinico del trattamento dell'ipertrigliceridemia moderata non è definito; TG molto elevati (> 10 mmol/L o > 900 mg/dL) possono aumentare il rischio di pancreatite sebbene manchi un'evidenza diretta.

La dieta (più ricca di pesce), l'esercizio, il mantenimento di un peso normale, la riduzione dell'introito di alcool e la cessazione del fumo tendono a migliorare la dislipidemia; se non efficaci, considerare la modifica della ART e successivamente l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti in pazienti ad alto rischio (vd. p. 26).

Farmaci utilizzati per diminuire LDL-c

CLASSE	FARMACO	DOSE	EFFETTI COLLATERALI	CONSIGLI SULL'USO DELLE STATINE INSIEME ALLA ART	
				Con PI/r	Con NNRTI
Statina ⁽ⁱ⁾	Atorvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 mg qd	Sintomi gastrointestinali, cefalea, insonnia, rabdomiolisi (rara) ed epatite tossica	Iniziate a bassa dose ^(v) (max: 40 mg)	Considerate una dose superiore ^(vi)
	Fluvastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Considerate una dose superiore ^(vi)	Considerate una dose superiore ^(vi)
	Pravastatina ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Considerate una dose superiore ^(vi,vii)	Considerate una dose superiore ^(vi)
	Rosuvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg qd		Iniziate a bassa dose ^(v) (max: 20 mg)	Iniziate a bassa dose ^(v)
	Simvastatina ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg qd		Controindicata	Considerate una dose superiore ^(vi)
Uptake del colesterolo ↓ ⁽ⁱ⁾	Ezetimibe ^(iv)	10 mg qd	Sintomi gastrointestinali	Nessuna interazione conosciuta con farmaci ART	

i Una statina è la terapia di prima linea preferita; differenti statine hanno abilità intrinseche differenti nell'abbassare LDL-c **ii**, **iii**, **iv**. Livelli target per LDL-c: vd. p. 26. In pazienti in cui sia difficile raggiungere gli obiettivi di LDL-c si consideri la consulenza di uno specialista.

ii, iii, iv Range atteso di riduzione di LDL-c: **ii** 1,5-2,5 mmol/L (60-100 mg/dL), **iii** 0,8-1,5 mmol/L (35-60 mg/dL), **iv** 0,2-0,5 mmol/L (10-20 mg/dL)

v,vi I farmaci ART possono inibire **v** (tossicità da statine, ↓ dose) o aumentare **vi** (=minor effetto delle statine, ↑ dose gradualmente per ottenere il beneficio previsto **ii**, **iii**) l'escrezione delle statine.

vii **Eccezione:** se utilizzata con **DRV/r**, iniziate con la dose più bassa di pravastatina

Depressione: diagnosi e gestione

Significato

- Prevalenza aumentata in pazienti HIV-positivi (20-40 % vs. 7 % nella popolazione generale) dovuta allo stigma, a disfunzioni sessuali, effetti collaterali della ART, co-morbidità.
- Disabilità significativa associata alla depressione

Screening e diagnosi

Chi?	Come eseguire uno screening?	Come fare diagnosi?
Popolazione a rischio <ul style="list-style-type: none">• Familiarità per depressione• Episodio depressivo in passato• Età avanzata• Adolescenza• Pazienti con storia di consumo di droghe, co-morbidità gravi psichiatriche, neurologiche o somatiche• Uso di EFV e altri farmaci neurotropici - incluse le droghe	<ul style="list-style-type: none">• Effettuare uno screening ogni 1-2 anni• Due domande principali:<ol style="list-style-type: none">1. Si è sentito spesso depresso, triste e senza speranza negli ultimi mesi?2. Hai perso interesse in alcune attività che normalmente ti piacciono?• Sintomi speciali negli uomini:<ul style="list-style-type: none">- Stressati, esausti, scoppi d'ira, aggrappati all'alcool o al lavoro• Escludete cause organiche (ipotiroidismo, malattia di Addison, farmaci non correlati all'HIV, deficit di vitamina B12)	Sintomi – valutateli frequentemente <p>Almeno due settimane di umore depresso O</p> <ol style="list-style-type: none">A. Perdita di interesse OB. Diminuito senso del piacere PIU' 4 dei 7 seguenti punti: <ol style="list-style-type: none">1. Alterazione del peso del $\geq 5\%$ in un mese o un persistente cambio di appetito2. Insonnia o ipersonnia la maggior parte dei giorni3. Variazioni di velocità di pensiero e di movimento4. Affaticamento5. Sentimenti di colpa e inadeguatezza6. Ridotte capacità di concentrazione e decisionali7. Ideazione suicida o tentativo di suicidio

Gestione

Grado di depressione	Numeri dei sintomi (vd. diagnosi: A-C + 1-7)	Terapia	Consulenza dell'esperto
No	< 4		
Lieve	4	Visita incentrata sul problema, considerate la terapia antidepressiva ⁽ⁱ⁾ , consigliate attività fisica	<ul style="list-style-type: none">• Depressione grave• Depressione non responsiva alla terapia• Ideazione suicida
Moderata	5-6	Iniziate la terapia antidepressiva ⁽ⁱ⁾ , considerate la consulenza	<ul style="list-style-type: none">• Situazioni complesse come dipendenza da droghe, disturbo d'ansia, disordini di personalità, demenza, gravi eventi personali
Grave	> 6	Consulenza dell'esperto	

i Efficacia massima raggiunta dopo 10 settimane, per un singolo episodio di solito 6 mesi di terapia. Ottimizzate la terapia modificando il dosaggio o cambiate farmaco in caso di effetti collaterali. Risposta parziale o assente dopo 4-6 settimane di terapia antidepressiva a dosaggio adeguato: rivalutate la diagnosi. La depressione in persone ≥ 65 anni solitamente necessita di dosi relativamente basse di antidepressivi. Farmaci preferiti in pazienti HIV-positivi: sertralina, paroxetina, venlafaxina, citalopram, mirtazapina, ma altri possono essere utilizzati. Il citalopram può essere preferito per le minime interazioni farmacologiche. Per la classificazione, posologia, tollerabilità ed effetti collaterali dei farmaci antidepressivi, vd. p. 34

Per le interazioni con gli antidepressivi, vd. www.hiv-druginteractions.org e [Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali](#)

Classificazione, posologia, tollerabilità ed effetti collaterali dei farmaci antidepressivi

Meccanismo d'azione e classificazione	Dose di partenza	Dose standard	Letalità nel sovradosaggio	Insonnia e agitazione	Sedazione	Nausea o effetti gastrointestinali	Disfunzioni sessuali	Aumento di peso
	mg/die							
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)								
Paroxetina	20	20-40	bassa	+	- 0 +	+	+	+
Sertralina	50	50-150	bassa	+	- 0 +	+	+	+
Citalopram	20	20-40	bassa	+	- 0 +	+	+	+
Inibitori della ricaptazione misti o con azione doppia								
Venlafaxina	37-75	75-225	moderata	+	- 0 +	+	+	- 0 +
Nuovi agenti ad azione mista								
Mirtazapina (5-HT2 e 5-HT3 e recettori α2-adrenergici)	30	30-60	bassa	- 0 +	++	- 0 +	- 0 +	++

- = nessuna + = moderata ++ = grave

Malattie ossee: diagnosi, prevenzione e gestione

CONDIZIONE	CARATTERISTICHE	FATTORI DI RISCHIO	TEST DIAGNOSTICI									
Osteopenia <ul style="list-style-type: none"> • Donne post-menopausa e uomini ≥ 50 aa con T-score -1 a $\geq -2,5$ Osteoporosi <ul style="list-style-type: none"> • Donne post-menopausa e uomini ≥ 50 aa con T-score $< -2,5$ • Donne pre-menopausa e uomini < 50 aa con Z-score ≤ -2 e fratture patologiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Massa ossea ridotta • Aumentato rischio di fratture • Asintomatica fino all'evenienza di frattura Comuni in HIV <ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza di osteopenia fino al 60 % • Prevalenza di osteoporosi fino al 10-15 % • Eziologia multifattoriale • Osservata perdita di BMD con l'inizio della terapia antiretrovirale 	<p>Considerare i fattori di rischio classici ⁽ⁱ⁾</p> <p>Considerate la DXA in tutti i pazienti con ≥ 1 delle seguenti caratteristiche: ⁽ⁱⁱ⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donne post-menopausa 2. Uomini ≥ 50 aa 3. Storia di fratture da minimi traumi o alto rischio di cadute ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 4. Ipogonadismo clinico (sintomatico - vedi tabella sulla disfunzione sessuale, p. 42) 5. Glucocorticoidi per os (minimo 5 mg per > 3 mesi) <p>Preferibilmente effettuare DEXA in quelli con precedenti fattori di rischio prima dell'inizio della ART.</p> <p>Valutare l'effetto dei fattori di rischio sul rischio di frattura includendo i risultati DEXA nello score FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da usarsi solo se > 40 aa - Può sottostimare il rischio in pazienti HIV-positivi - Stimare HIV come una causa secondaria di osteoporosi ^(iv) 	<p>DXA scan</p> <p>Escludete cause secondarie se BMD anormale ^(v)</p> <p>Radiografia laterale della colonna (lombare e toracica) se BMD è indicativa di osteoporosi, oppure riduzione significativa di altezza o comparsa di cifosi</p>									
Osteomalacia	<ul style="list-style-type: none"> • Mineralizzazione carente dell'osso • Aumentato rischio di fratture e dolore osseo • Il deficit di vitamina può causare debolezza muscolare prossimale • In alcune coorti di pazienti HIV alta prevalenza (> 80 %) di insufficienza di vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficiente apporto con la dieta • Mancanza di esposizione al sole • Carnagione scura • Malassorbimento • Dispersione renale di fosfati 	<p>Misurare la 25-OH vitamina D in tutti i pazienti all'inizio</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/mL</th> <th>nmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficit</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>Insufficienza</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se carente, controllare i livelli di PTH</p> <p>Valutare la supplementazione di vitamina D se indicato clinicamente (vedi tabella vitamina D, p. 36)</p>		ng/mL	nmol/L	Deficit	< 10	< 25	Insufficienza	< 20	< 50
	ng/mL	nmol/L										
Deficit	< 10	< 25										
Insufficienza	< 20	< 50										
Osteonecrosi	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto del piatto epifisario di un osso lungo con dolore osseo acuto • Raro ma di prevalenza aumentata in HIV 	<p>Fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattia HIV avanzata (bassa conta di CD4) • Esposizione a glucocorticoidi • Utilizzo di droghe per via endovenosa 	<p>RMN</p>									

i Fattori di rischio classici includono: età avanzata, genere femminile, ipogonadismo, familiarità per fratture d'anca, basso BMI (≤ 19 kg/m²), deficit di vitamina D, fumo, inattività fisica, storia di fratture per impatti minimi, abuso di alcool (> 3 unità/giorno), esposizione a steroidi (dose minima di prednisone 5 mg o equivalente per > 3 mesi)

ii Se T-score normale, ripetere dopo 3-5 anni nei gruppi 1 e 2; non è necessario ri-effettuare screening con DXA nei gruppi 3 e 4 a meno che i fattori di rischio non si modifichino e ri-effettuare screening nel gruppo 5 se persiste l'utilizzo di steroidi.

iii Strumento per valutare il rischio di cadute (Falls Risk Assessment Tool, FRAT) (www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf)

iv Iperparatiroidismo, ipertiroidismo, malassorbimento, ipogonadismo / amenorrea, malattie autoimmuni, diabete mellito, malattia epatica cronica.

Deficit di vitamina D: diagnosi e gestione

Vitamina D	Test	Terapia ⁽ⁱ⁾
<p>Deficit: < 10 ng/mL (< 25 nmol/L) ⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <p>Insufficienza: < 20 ng/mL (< 50 nmol/L)</p>	<p>25-idrossivitamina D (25[OH]D)</p> <p>Se carente, controllare i livelli di PTH, calcio, fosforo ⁽ⁱⁱⁱ⁾, fosfatasi alcalina</p>	<p>Se vitamina D carente, supplementazione raccomandata. Consigliati vari regimi ^(iv)</p> <p>Dopo la supplementazione, mantenimento con 800-2000 UI di vitamina D al giorno</p>
<p>Fattori associati alla carenza di vitamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carnagione scura • Insufficiente apporto con la dieta • Mancanza di esposizione al sole • Malassorbimento • Obesità • Malattia renale cronica • Alcuni farmaci antiretrovirali ^(v) 	<p>Controllo del livello di vitamina D in pazienti con storia di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bassa densità minerale ossea e/o fratture • alto rischio di fratture • malattia renale cronica <p>Valutare il livello di vitamina D in pazienti con altri fattori associati con bassi livelli di vitamina D (vedi colonna di sinistra)</p>	<p>Valutare la supplementazione in pazienti con vitamina D insufficiente ^(vi) e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osteoporosi • osteomalacia • PTH aumentato (una volta che la causa è stata identificata) <p>Controllare il valore dopo 6 mesi di supplementazione di vitamina D</p>

i Può essere somministrata a seconda delle linee guida nazionali/ disponibilità delle preparazioni (orali e parenterali secondo necessità). Somministrare calcio se introito insufficiente con la dieta. Considerare che in alcuni paesi il cibo è addizionato artificialmente con vitamina D

ii Alcuni esperti considerano un valore < 30 ng/ml come carenza di vitamina D. I bassi livelli di vitamina D si rilevano in più dell'80% delle coorti di pazienti HIV e si associano ad un rischio aumentato di osteoporosi, diabete tipo 2, mortalità ed eventi AIDS definenti. Considerate le differenze stagionali (in inverno circa 20% in meno che in estate).

iii Considerare che l'ipofosfatemia può essere associata alla terapia con TDF. Questa perdita di fosfati a causa della tubulopatia prossimale renale potrebbe essere indipendente dal basso livello di vitamina D (vedi tabella "[Drug-associated nephrotoxicity](#)"). La combinazione di calcio basso+fosforo basso +/- fosfatasi alcalina alta può indicare osteomalacia e carenza di vitamina D.

iv Da aspettarsi che 100 UI di vitamina D al giorno portino ad un aumento di 1 ng/mL. Alcuni esperti preferiscono una dose di carico di ad es. 10.000 UI vitamina D al giorno per 8-10 settimane in pazienti con carenza di vitamina D. L'obiettivo principale è di raggiungere un livello sierico di > 20 ng/ml e mantenere normali livelli sierici di PTH. Lo scopo terapeutico è di mantenere la stabilità ossea; non è dimostrato che la supplementazione di vitamina D prevenga altre comorbidità nei pazienti HIV.

v Il ruolo della terapia anti HIV o di farmaci specifici rimane non chiaro. Alcuni studi mostrano una associazione tra efavirenz e riduzione di vitamina D.

vi Le conseguenze dei livelli di vitamina D al di sotto del range di riferimento, ma non marcatamente ridotti e l'importanza della supplementazione non sono completamente chiariti.

Malattie renali: diagnosi

		eGFR ⁽ⁱ⁾		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinuria ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Follow-up regolare		<ul style="list-style-type: none"> • Controllate i fattori di rischio per CKD e farmaci nefrotossici compresa ART ^(iv) • Interrompete o modificate il dosaggio dei farmaci se necessario ^(v) • Eseguite un'ecografia renale • Se vi è ematuria con qualsiasi livello di proteinuria richiedete la consulenza di un nefrologo. • Consultare il nefrologo se comparsa di CKD o riduzione progressiva di eGFR
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100			
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100			

Gestione della nefropatia associata ad HIV ^(vi)

Prevenzione di una nefropatia progressiva	Commenti
1. Terapia antiretrovirale	Iniziate la ART immediatamente se vi sia un elevato sospetto di nefropatia HIV-correlata (HIVAN) ^(vii) o di malattia da immunocomplessi HIV-correlata. La biopsia renale per la conferma istologica è consigliata.
2. Iniziate una terapia con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II se: a. Ipertensione, e/o b. Proteinuria	Controllate frequentemente eGFR e livelli di K+ all'inizio di una terapia o alla modifica del dosaggio a. Target di pressione arteriosa: < 130/ 80 mmHg
3. Misure generali: a. Evitate farmaci nefrotossici b. Stili di vita (fumo, peso, dieta) c. Trattate la dislipidemia ^(viii) e il diabete ^(ix) d. Modificate il dosaggio dei farmaci se necessario	CKD e proteinuria sono fattori di rischio indipendenti di malattia cardiovascolare

i eGFR: usare aMDRD che utilizza la creatinemia, il genere, l'età e l'etnia. Se prima diagnosi di CKD, rivalutate entro 2 settimane

ii Esame urine: utilizzo dello stick urinario come screening per ematuria. Screening della proteinuria, usare stick per urine se ≥ 1 + controllare UP/C, o controllo con UP/C. Proteinuria definita persistente se confermata in ≥ 2 occasioni a > 2-3 settimane di distanza. Se UP/C non disponibile, usare UA/C (vedi nota iii)

iii UP/C nel campione di urine (mg/mmol) è preferibile a UA/C per valutare la proteinuria totale secondaria alla malattia glomerulare e tubulare. UA/C valuta bene il danno glomerulare e può essere usato come screening della nefropatia associata ad HIV se UP/C non è disponibile, ma non è appropriato per lo screening della proteinuria tubulare secondaria alla nefrotossicità da farmaci (ad es. tenofovir). I valori di screening per UA/C sono: < 30, 30-70 e > 70. UA/C dovrebbe essere controllato in pazienti con diabete mellito. Il rapporto UP/C viene calcolato da proteine urinarie(mg/L)/creatinina urinaria (mmol/L), potrebbe essere espresso anche come mg/mg. Il fattore di conversione per la creatinina da mg a mmol è x 0,000884.

iv Controllare i fattori di rischio per CKD e ripetere eGFR e analisi delle urine come nella tabella di screening (vd. p. 6)

v Modifica di dosaggio degli ARV in caso di danno renale: vedi Appendice per "Indicazioni e test per tubulopatia renale prossimale"

vi Gestione congiunta con un nefrologo

vii Sospetto di HIVAN se di etnia nera e UP/C > 100 mg/mmol e assenza di ematuria

viii Vd. p. 31

ix Vd. p. 29

ART: Nefrotossicità farmaco-associata

Alterazioni renali	Antiretrovirale	Gestione
Tubulopatia prossimale: <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria: stick su urine > 1 o aumento significativo di UP/C confermato clinicamente ⁽ⁱ⁾ 2. Declino progressivo di eGFR e eGFR < 90 ml/min ⁽ⁱⁱ⁾ 3. Fosfaturia ⁽ⁱⁱⁱ⁾: ipofosfatemia secondaria confermata da aumentata perdita urinaria di fosfati 	<p style="text-align: center;">Tenofovir</p>	Valutazione: <ul style="list-style-type: none"> • Test per la tubulopatia renale prossimale / sindrome di Fanconi renale ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • DEXA se ipofosfatemia con fosfaturia Prendete in considerazione di interrompere tenofovir se: <ul style="list-style-type: none"> • Declino progressivo di eGFR senza altra spiegazione • Significativa e confermata ipofosfatemia di origine renale senza altra spiegazione • Osteopenia significativa in presenza di fosfaturia/tubulopatia renale
Nefrolitiasi: <ol style="list-style-type: none"> 1. Cristalluria 2. Ematuria ^(iv) 3. Leucocituria 4. Dolore lombare 5. Insufficienza renale acuta 	<p style="text-align: center;">Indinavir Atazanavir</p>	Valutazione <ul style="list-style-type: none"> • Esame urine per cristalluria/analisi del calcolo • Escludere altre cause di nefrolitiasi • Studio radiografico del tratto renale inclusa TC Prendete in considerazione di interrompere atazanavir/indinavir se: <ul style="list-style-type: none"> • Calcoli renali confermati. • Dolore lombare ricorrente +/- ematuria
Nefrite interstiziale: <ol style="list-style-type: none"> 1. Declino progressivo di eGFR ⁽ⁱⁱ⁾ 2. Proteinuria/ematuria 3. Eosinofilia (se acuta) 	<p style="text-align: center;">Indinavir (atazanavir) ^(v)</p>	Valutazione: <ul style="list-style-type: none"> • Ecografia renale • Richiedete la consulenza di un nefrologo Prendete in considerazione di interrompere indinavir se: <ul style="list-style-type: none"> • Declino progressivo di eGFR senza altra spiegazione

i UP/C nelle urine: ratio tra proteine urinarie/creatinina in mg/mmol, misura il livello totale di proteine di origine glomerulare o tubulare. L'esame delle urine tramite strisce reattive individua principalmente albuminuria come marker di danno glomerulare ed è inadeguato a diagnosticare una malattia tubulare.

ii eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato, attraverso la formula MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease")

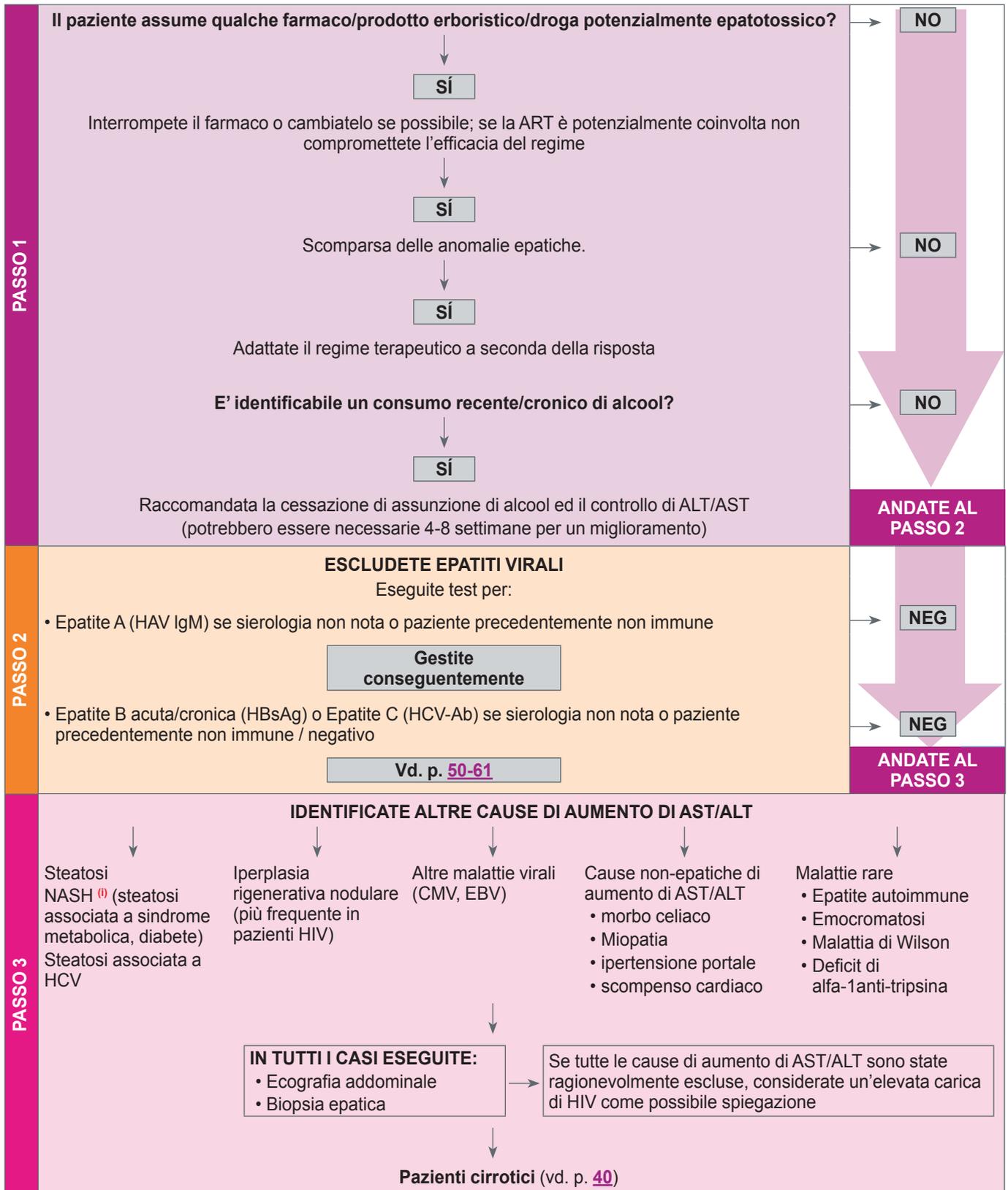
iii Vd. Appendice per "Indicazioni e test per la tubulopatia renale prossimale"

iv L'ematuria microscopica è frequentemente presente

v Atazanavir può causare una riduzione di eGFR - anche senza nefrolitiasi clinicamente rilevante - ma l'esatto significato patologico e clinico rimane non chiaro

Iter diagnostico e gestione del paziente HIV con ALT/AST elevate

Identificate le cause potenziali di ipertransaminasemia, utilizzando i seguenti passi:



i Steato-epatite non alcolica

Gestione della cirrosi in pazienti HIV-positivi

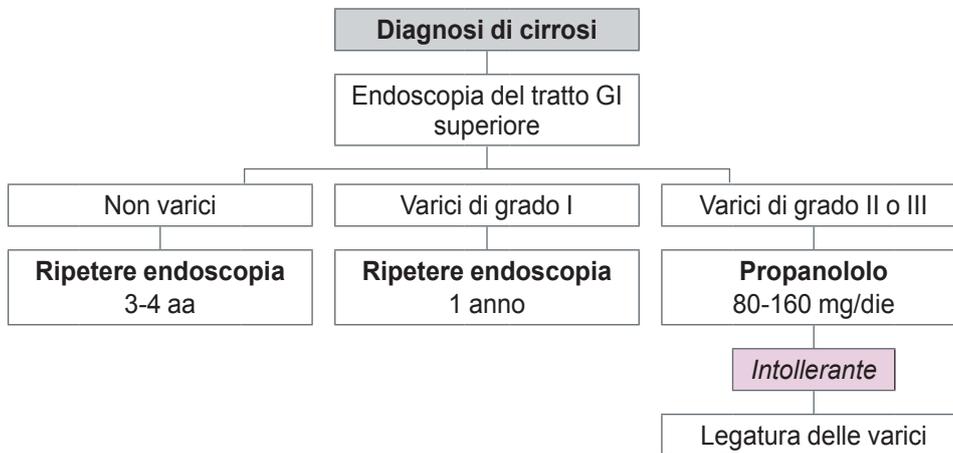
La gestione dei pazienti con cirrosi dovrebbe essere affrontata in collaborazione con gli epatologi. La gestione più generale è descritta sotto - per la gestione delle complicanze della cirrosi, vedi Appendice: **Gestione dei pazienti HIV con cirrosi epatica**

Alcuni antiretrovirali con un aumentato rischio di epatotossicità come tipranavir o nevirapina non dovrebbero essere usati in alcune popolazioni particolari di pazienti.

Nella ESLD, sono stati descritti aumentati livelli di Efavirenz e potrebbe essere aumentato il rischio di tossicità del SNC. Tuttavia, è importante sottolineare che l'inizio della ART in pazienti cirrotici ha mostrato un aumento della sopravvivenza e perciò è fortemente raccomandato in questi pazienti quando indicato.

Classificazione Child-Pugh per la gravità della cirrosi			
	Punteggio (*)		
	1	2	3
Bilirubina totale, mg/dL (µmol/L)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumina sierica, g/L (µmol/L)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1,7	1,71-2,20	> 2,20
Ascite	Nessuno	Lieve/Moderata (responsiva ai diuretici)	Grave (refrattaria ai diuretici)
Encefalopatia epatica	Nessuno	Grado I-II (o eliminata con la terapia)	Grado III-IV (o refrattaria)
(*) 5-6 punti: Stadio A 7-9 punti: Stadio B 10-15 punti: Stadio C			

Algoritmo per il monitoraggio delle varici e profilassi primaria



Nutrizione del paziente cirrotico

Apporti calorici

- 25-30 Kcal/Kg/die di peso corporeo normovolemico

Apporti proteici

- La restrizione proteica è controversa, ma ancora di prassi implementata (ad es. nei pazienti con TIPSS) ⁽ⁱ⁾
- Valore: 40-60 g/die o 0,8g/Kg die (di peso corporeo normovolemico)

- Tipo: aminoacidi a catena ramificata (non aromatica)
- Alcuni studi sostengono che le proteine per via parenterale determinano un rischio minore di encefalopatia dal momento che non sono convertiti dai batteri del colon in NH₃

Micronutrienti

- Tiamina, acido folico, Mg, Zn.

Analgesia in pazienti con danno epatico

- Sebbene alte dosi di **acetaminofene** sono note come epatotossine, molti epatologi consentono l'uso di acetaminofene in pazienti con cirrosi a dosi superiori a 2g/d.
- L'uso di **NSAID** potrebbe indurre il paziente con cirrosi a sviluppare un sanguinamento GI. I pazienti con cirrosi scompensata sono a rischio di insufficienza renale indotta da NSAID, a causa della inibizione delle prostaglandine e del peggioramento della perfusione renale
- **Gli analgesici** oppiacei non sono controindicati, ma dovrebbero essere usati con attenzione in pazienti con encefalopatia epatica preesistente.

Controllo per carcinoma epatocellulare

- Ecografia + alfaFP ⁽ⁱⁱ⁾ ogni 6 mesi
- In caso di lesione sospetta all'ecografia, effettuare TC (+ fase arteriosa) o RMN
- Diagnosi di conferma con aspirazione con ago sottile o biopsia
- Se alfaFP > 400 mg/mL ⁽ⁱⁱ⁾ e lesione ipervascolarizzata, non è necessario esame istologico

Quando inviare per trapianto epatico ⁽ⁱⁱⁱ⁾

Meglio inviare presto in quanto la malattia progredisce rapidamente = MELD ⁽ⁱⁱⁱ⁾ score 10-12 (fino a 15)

- Cirrosi scompensata
 - Ascite
 - Encefalopatia
 - Sanguinamento da varici
- Carcinoma epatocellulare precoce

i TIPSS = Stent transgiugulare intraepatico shunt portosistemico

ii Alfa-feto proteina (alfaFP) può essere espressa in µg/L (il valore di cut-off 400 è lo stesso)

iii Unità di misura per S-creatinina e S-bilirubina è mg/dL (vd. p. 40 per conversione da µmol/L). MELD Score = 10 {0,957 Ln (creatinina sierica (mg/dL)) + 0,378 Ln (bilirubina totale (mg/dL)) + 1,12 Ln (INR) + 0,643}

Lipodistrofia: prevenzione e gestione

LIPOATROFIA	LIPOPERTROFIA
<p>Prevenzione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitate d4T e ZDV o cambiateli precocemente • I regimi contenenti PI con booster di ritonavir inducono un accumulo di grasso agli arti maggiore rispetto a quelli contenenti NNRTI • I regimi che non contengono NRTI inducono un accumulo di grasso maggiore dei regimi che contengono NRTI • Gli anti CCR5 e gli inibitori dell'integrasi non sono stati associati a lipoatrofia negli studi registrativi, sebbene non in studi comparativi <p>Gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifica della ART <ul style="list-style-type: none"> - Passaggio da d4T o ZDV a ABC o TDF: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le sole modifiche della ART possono parzialmente garantire una ricostituzione del grasso sottocutaneo; aumento del grasso totale periferico ~400-500 g/anno ▪ Rischio di tossicità dei nuovi farmaci (vd. p. 20) - Passaggio a regimi non contenenti NRTI¹ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento del grasso totale periferico ~400-500 g/anno ▪ Può aumentare il rischio di dislipidemia • Interventi chirurgici <ul style="list-style-type: none"> - Offerti solo per il sollievo della lipoatrofia facciale 	<p>Prevenzione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna strategia di provata efficacia. • ATV/r è stato associato a maggior accumulo di grasso centrale rispetto a EFV • L'aumento di peso atteso in corso di ART efficace riflette un tipo di risposta "ritorno alla salute" • La riduzione di peso o l'assenza di aumento di peso possono diminuire l'adiposità centrale • Evitare inalazioni di fluticasone (e potenzialmente di altri corticosteroidi per via inalatoria) con PI con booster di ritonavir che possono determinare Sindrome di Cushing o insufficienza surrenalica <p>Gestione</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dieta e l'attività fisica possono ridurre il grasso viscerale; <ul style="list-style-type: none"> - Dati limitati, ma possibile riduzione del tessuto adiposo viscerale e miglioramento della sensibilità all'insulina e del livello di lipidi plasmatici soprattutto in pazienti obesi con lipoipertrofia - Nessun trial prospettico in pazienti HIV-positivi per definire il grado di dieta e/o attività fisica necessari per mantenere la riduzione del grasso viscerale. - Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea. • Gli interventi farmacologici per il trattamento della lipoipertrofia non hanno dimostrato un'efficacia a lungo termine e possono provocare nuove complicazioni <ul style="list-style-type: none"> - Ormone della crescita (GH) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminuisce il tessuto adiposo viscerale ▪ Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea e la sensibilità all'insulina - Tesamorelin⁽ⁱ⁾ - Metformina <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminuisce il tessuto adiposo viscerale in persone con resistenza all'insulina ▪ Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea. - La terapia chirurgica va considerata per lipomi localizzati/gibbo di bufalo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto di durata variabile

ⁱ Tesamorelin (fattore rilasciante ormone della crescita) si è dimostrato efficace nel ridurre il tessuto adiposo viscerale ma questo effetto viene perso con l'interruzione; il farmaco non è al momento in commercio in Europa.

Precauzioni generali	<ul style="list-style-type: none">• Rinviare il viaggio fino alla stabilità clinica e alla conferma del trattamento• Provvedere alla prescrizione di farmaci e ad una relazione clinica per le emergenze sanitarie• Provvedere ad un certificato medico per portare i farmaci personali/siringhe• Transportare gli antiretrovirali divisi tra valigia e bagaglio a mano• Fare attenzione a farmaci contraffatti
Terapia antiretrovirale	<ul style="list-style-type: none">• Mantenere gli orari di assunzione di farmaci (ad es. 23.00) quando si cambia fuso orario, riducendo l'intervallo della dose successiva quando si vola verso est
Riconoscere maggiore suscettibilità ⁽ⁱ⁾ degli HIV+	<ol style="list-style-type: none">1. Osservare l'igiene alimentare<ul style="list-style-type: none">• Enterocoliti batteriche ad es. Salmonella, Shigella, Campylobacter• Parassitosi intestinali Cyclospora, Cryptosporidium, Isospora, Microsporidia2. Prevenire punture di insetti<ul style="list-style-type: none">• Repellenti (DEET ≥ 30%, Permetrina)• Malaria Profilassi/trattamento urgente ⁽ⁱⁱ⁾• Febbre gialla <u>Vd. tabella di vaccinazione</u>• Leishmaniosi Stare attenti ai flebotomi (cani)

Consigli su restrizioni di viaggio -vedere: www.hivtravel.org

i Aumentata suscettibilità dovuta alla distruzione di GALT HIV associata, bassi CD4

ii In base al rischio di malaria nella destinazione di viaggio e alle linee guida nazionali: il counselling di aderenza è particolarmente importante in pazienti in visita ad amici e parenti

Vaccinazione

- Vaccinazioni secondo le linee guida nazionali per la popolazione sana
- Siccome la risposta vaccinale potrebbe essere significativamente più bassa negli HIV+, i titoli anticorpali dovrebbero essere considerati per valutare l'indicazione e l'efficacia delle vaccinazioni
- Considerare di ripetere vaccini eseguiti a CD4 < 200/μL (14%) dopo ricostituzione immunitaria
- Per i vaccini vivi attenuati ⁽ⁱ⁾ (in aggiunta alle restrizioni per la popolazione generale):
 - **Varicella, morbillo, parotite, rosolia, febbre gialla** sono controindicati se CD4 < 200/μL (14%) e/o AIDS
 - **Anti tifo orale, anti polio orale (OPV)** controindicati, sono disponibili come vaccini inattivati

	Razionale per la vaccinazione in HIV+	Commenti
Varicella	Alto tasso di incidenza e gravità per chickenpox e zoster	Vaccinare se sieronegativo
Streptococcus pneumoniae	Alto tasso di incidenza e gravità della malattia sistemica	<ul style="list-style-type: none"> • Negli adulti usare il vaccino PPV-23 polisaccaridi ⁽ⁱⁱ⁾ • Valutare il posticipo della vaccinazione fino a CD4 ≥ 200/μL • Considerare (singolo) booster dopo 5 anni ⁽ⁱⁱⁱ⁾
Influenza		Annuale
Papillomavirus umano	Rischio aumentato con HIV di contrarre l'infezione. Alto tasso di cancro della cervice ed anale	Vaccinazioni per donne e uomini secondo le linee guida nazionali
Epatite B	Rischio aumentato con HIV di contrarre l'infezione. HIV accelera la progressione della malattia epatica	Considerare la doppia dose (40 μg) e la vaccinazione intradermica nei non-responders, in particolare con bassi CD4 e alta viremia. Ripetere le dosi fino a HBsAb ≥ 10 UI/L / ≥ 100 UI/L secondo le linee guida nazionali
Epatite A	Secondo il tipo di rischio (viaggio, MSM, IVDU, infezione da HBV o HCV attiva)	Controllare i titoli anticorpali nelle popolazioni ad alto rischio
Febbre gialla	Obbligatoria per i viaggi in paesi selezionati (fornire lettera di esenzione se rischio di esposizione non reale)	<ul style="list-style-type: none"> • Controindicata se neoplasie ematologiche pregresse o attuali o alterazioni timiche • Relativamente controindicato se età > 60 aa

i Somministrare vaccini vivi contemporaneamente o con un intervallo di 4 settimane

ii Il vaccino coniugato 13-valente può essere sostituito dal polisaccaridico 23-valente in quanto più immunogeno

iii Boosting ripetitivi possono attenuare la risposta immune

Iperlattacidemia: diagnosi, prevenzione e gestione ⁽ⁱ⁾

Fattori di rischio	Prevenzione / Diagnosi	Sintomi
<ul style="list-style-type: none">• Uso di ddl > d4T > ZDV• Coinfezione con HCV/HBV• Uso di ribavirina• Epatopatia• Bassa conta di CD4• Gravidanza• Genere femminile• Obesità	<ul style="list-style-type: none">• Evitare la combinazione d4T + ddl• Il monitoraggio routinario dei livelli sierici di lattato non è raccomandato - non predice il rischio di acidosi lattica.• La misurazione dei livelli sierici di lattato, bicarbonati e l'esecuzione di emogasanalisi (con pH) sono indicati in caso di sintomi suggestivi di iperlattacidemia• Stretto controllo dei sintomi se più di un fattore di rischio	<ul style="list-style-type: none">• Iperlattacidemia: nausea immotivata, dolore addominale, epatomegalia, ALT e/o AST elevate, perdita di peso• Acidemia: astenia, dispnea, aritmie• Sindrome tipo Guillain-Barré

i Per la gestione dell'acidosi lattica, vd. Appendice: [Gestione della iperlattacidemia e gestione dell'acidosi lattica](#).

Valutazione della disfunzione sessuale in persone che vivono con l'infezione da HIV

La disfunzione sessuale è stata riportata come un problema comune in uomini (U) ed in donne (D) HIV positivi. È possibile che sia sottostimato anche il peggioramento generale della qualità di vita che ne potrebbe conseguire. Le linee guida per il trattamento della disfunzione sessuale nella popolazione generale sono disponibili per gli uomini, ma non per le donne.

Quando appropriato, il paziente dovrebbe essere inviato all'endocrinologo, psicologo clinico, cardiologo o farmacologo clinico se in caso debbano essere consultati.

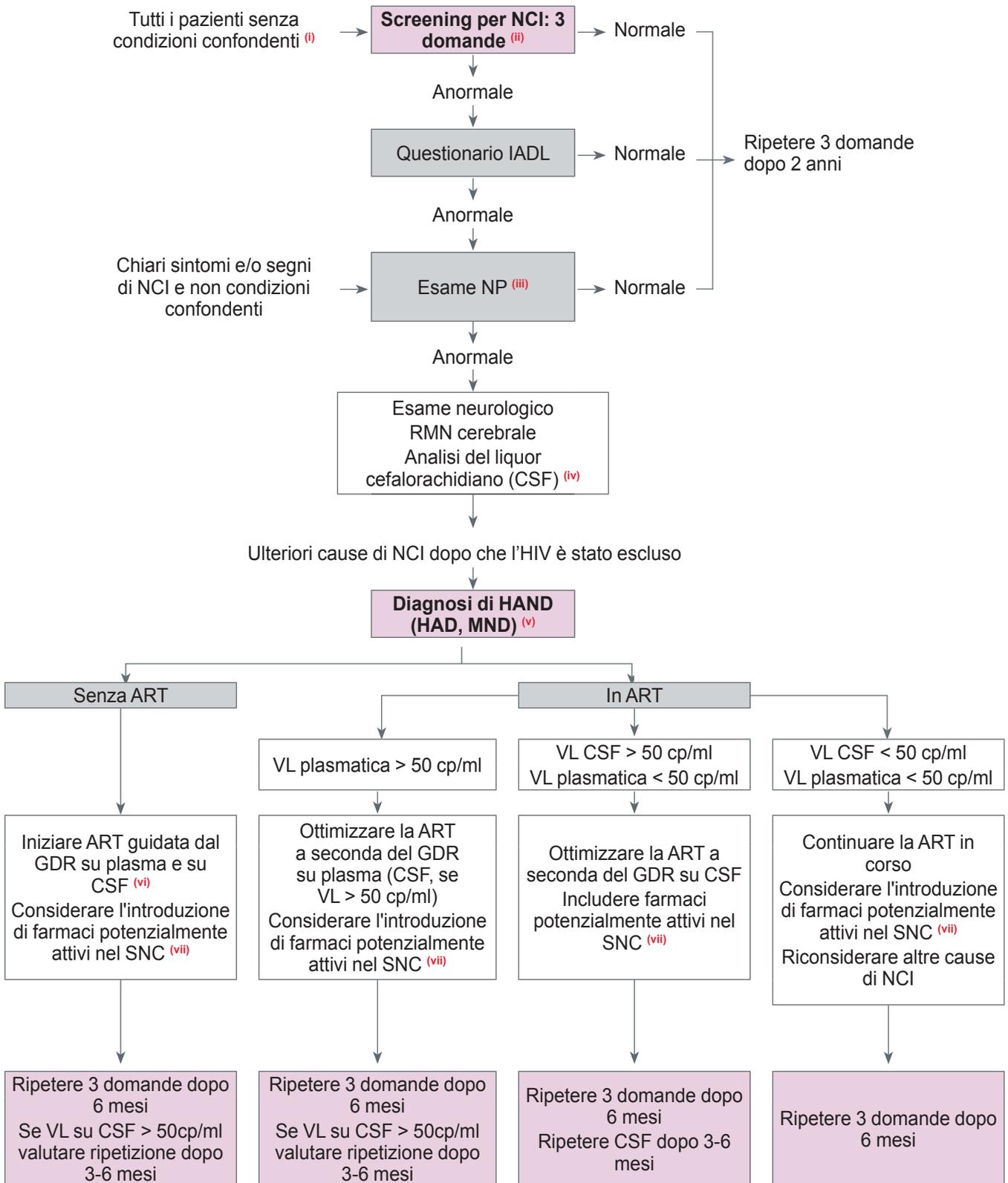
PASSO 1	Raccogliere la storia sessuale generica:	Domande di screening per tutte le persone HIV+:	<i>Quanto sei soddisfatto della tua vita sessuale? Si verificano difficoltà sessuali che necessitano attenzione? Necessiti di prevenzione per IST? Contraccezione? Speranza di farti una famiglia?</i>	
PASSO 2	Quando il disturbo sessuale esiste:	<i>Qual è l'esatta natura del problema? In quale fase(i) del ciclo della risposta sessuale si verifica il problema?</i>	1. Desiderio (mancanza di desiderio sessuale o libido; discrepanza di desiderio con il partner; avversione per l'attività sessuale)	
			2. Eccitazione (difficoltà nell'eccitazione sessuale fisica e/o soggettiva; difficoltà o incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione adeguata per un rapporto sessuale (U)—cioè disfunzione erettile; mancanza o insufficienza di erezioni notturne (U); difficoltà di lubrificazione (D); difficoltà a mantenere l'eccitazione)	
			3. Orgasmo (difficoltà a raggiungere l'orgasmo)	
			4. Dolore (dolore durante l'attività sessuale; difficoltà nella penetrazione vaginale/anale—ansia, tensione muscolare; discrepanza tra soddisfazione sessuale e piacere)	
PASSO 3	Identificare le cause:	<i>Problemi psicologici o sociali?</i>	Stigma, alterazione dell'immagine corporea, depressione? Paura di contagiare un partner HIV negativo?	Inviare allo psicologo
		<i>Co-morbidity rilevanti?</i>	Patologia cardiovascolare (nota: se la risposta sessuale completa è possibile - ad es. con altro partner, con masturbazione o erezione notturna - allora non sono coinvolti fattori somatici maggiori)	Inviare all'urologo, andrologo, cardiologo
		<i>Assunzione di qualunque sostanza rilevante, farmaci, fattori legati allo stile di vita?</i>	Farmaci associati con disfunzioni sessuali: (1) psicotropi (antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, benzodiazepine), (2) farmaci per ridurre i lipidi (statine, fibrati), (3) antipertensivi (ACE-inibitori, betabloccanti, alfabloccanti), (4) altri (omeprazolo, spironolattone, metoclopramide, finasteride, cimetidina); (5) il contributo degli antiretrovirali è controverso e il beneficio da studi di switch non è provato.	Fare riferimento al farmacologo clinico
		<i>Segni di ipogonadismo negli uomini</i>	Segni di insufficienza di testosterone (riduzione dell'eccitazione sessuale e libido; diminuzione della frequenza di pensieri e delle fantasie sessuali; diminuzione o assenza di erezioni notturne; diminuzione di sensibilità genitale; perdita di vitalità; astenia, perdita di massa muscolare e forza muscolare e diminuzione della distribuzione dei peli sul corpo)	Fare riferimento all'endocrinologo

Trattamento della disfunzione sessuale in uomini che vivono con HIV

Trattamento delle disfunzioni erettili	Trattamento dell'eiaculazione precoce
<p>Principalmente PDE5-Is orale (sildenafil, tadalafil, vardenafil)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tutti almeno 30 minuti prima dell'inizio della attività sessuale• Usare dosi minori se in terapia con PI/r<ul style="list-style-type: none">- sildenafil (25 mg ogni 48 ore)- tadalafil 5 mg dose iniziale con dose massima 10 mg in 72 ore- vardenafil 2,5 mg dose massima in 72 ore• Dosi maggiori sono necessarie se in terapia con EFV• Tadalafil autorizzato anche per l'utilizzo quotidiano	<p>Considerare gli interventi comportamentali e/o counselling psicosessuale. SSRI, antidepressivi triciclici, clopiramina ed anestetici topici.</p> <ul style="list-style-type: none">• Usare dosi minori di clomipramina e degli altri antidepressivi triciclici se in terapia con PI/r• Dapoxetina, SSRI ad azione breve, unico farmaco approvato in Europa per il trattamento on-demand dell'eiaculazione precoce• Il trattamento deve essere mantenuto in quanto la recidiva è altamente probabile dopo la sospensione del farmaco

Deficit neurocognitivi: diagnosi e gestione

Algoritmo per la diagnosi e la gestione del danno neurocognitivo associato ad HIV (NCI)



Abbreviazioni

- ANI = danno neurocognitivo asintomatico
- CSF = liquido cefalorachidiano
- GDR = test di resistenza genotipica
- HAD = demenza associata all'HIV
- HAND = disturbo neurocognitivo associato all'HIV
- IADL = attività strumentali della vita quotidiana
- MND = disturbo neurocognitivo lieve
- MRI = risonanza magnetica cerebrale
- NP = neuropsicologico

i Situazioni confondenti

1. Quadri psichiatrici gravi
2. Abuso di farmaci psicotropi
3. Abuso di alcool
4. Sequele di precedenti IO nel SNC o altre malattie neurologiche
5. IO relate al SNC in atto o altre malattie neurologiche

ii 3 domande (ref. Simioni et al., AIDS 2009)

1. Hai frequenti perdite di memoria (ad es. dimentichi il verificarsi di eventi speciali anche quelli più recenti, appuntamenti, ecc.)?
2. Ti accorgi che sei più lento quando ragioni, organizzi le attività o risolvi problemi?
3. Hai difficoltà a prestare attenzione (ad es. ad una conversazione, ad un libro ad un film)?

Per ogni domanda i pazienti possono rispondere: a) mai b) quasi mai c) sì, decisamente.

I pazienti vengono considerati con risultato "anormale" quando rispondono "sì, decisamente" ad almeno una domanda.

iii L'esame NP dovrà includere test che analizzino i seguenti domini cognitivi: fluidità, funzioni esecutive, velocità dell'elaborazione dell'informazione, l'attenzione/memoria di lavoro, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva, abilità motorie (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

iv Risonanza magnetica cerebrale ed analisi del CSF

Sono necessari per escludere altre patologie e per caratterizzare ulteriormente la HAND, compresa la valutazione dei livelli di HIV-RNA nel CSF e, dove possibile, il test di resistenza genotipica (GDR) sia nel CSF che nel plasma.

v Definizioni di HAD e MND (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

- **HAD è definita dalla presenza di 1) marcata** compromissione acquisita nel funzionamento cognitivo che coinvolge **almeno 2** domini cognitivi, come documentato da una performance inferiore di almeno 2 DS rispetto alla media stabilità nei test NP, corretta per età e educazione; **2) interferenza** marcata nelle funzioni quotidiane; **3) nessuna** evidenza di altre cause pre-esistenti per MND
- **MND è definita dalla presenza di 1)** compromissione acquisita nel funzionamento cognitivo che coinvolge **almeno 2** domini cognitivi, come documentato dalla performance di **almeno 1 SD** al di sotto della media per età-educazione appropriate norme nei NP test; **2) interferenza** lieve nelle funzioni quotidiane; **3) nessuna** evidenza di altre cause pre-esistenti per MND

vi Se GDR nel CSF e/o nel plasma non è disponibile, congelare aliquote per analisi future

vii Definizione di farmaci 'potenzialmente attivi sul CNS'

Farmaci ARV con una dimostrata penetrazione nel CSF quando studiati in soggetti sani con infezione da HIV (concentrazione superiore all'**IC90** in > 90% dei pazienti esaminati) o con una documentata efficacia short-term (3-6 mesi) sulla funzione cognitiva o sull'abbattimento della carica virale nel CSF quando è stato valutato un singolo agente o in studi controllati in articoli peer-reviewed.

- Agenti con dimostrata penetrazione nel CSF:
 - NRTI: ZDV, ABC
 - NNRTI: EFV, NVP
 - PI boosterati: IND/r, LPV/r, DRV/r
 - Altre classi: MAR
- Farmaci con documentata "efficacia":
 - NRTI: ZDV, d4T, ABC
 - PI boosterati: LPV/r

Parte IV Linee guida per la gestione clinica ed il trattamento delle epatiti croniche B e C in adulti coinfecti con HIV

Queste linee guida europee provengono:

- dalle concise conclusioni della prima “consensus conference” europea sul trattamento delle epatiti B e C croniche in pazienti coinfecti con HIV (J Hepatol 2005;42:615-624)
- dalle raccomandazioni aggiornate del comitato Internazionale HCV-HIV (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. AIDS 2007; 21:1073-1089)
- dalle precedenti raccomandazioni dal comitato per le epatiti della Società Europea per l’AIDS (JK Rockstroh, S Bhagani, Y Benhamou, R Bruno, S Mauss, L Peters, M Puoti, V Soriano, C Tural e il consiglio d’amministrazione dell’EACS): European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the Clinical Management and Treatment of Chronic Hepatitis B and C Coinfection in HIV-infected Adults. HIV Medicine 2008; 9, 82–88)
- così come è stata rivista la versione online dal 2011
- e dopo discussione con il panel Coinfezione.

Raccomandazioni generali per pazienti HIV-positivi coinfecti con virus epatitici

SCREENING

1. In tutti i pazienti HIV-positivi dovrebbe essere effettuato uno screening per epatite C alla diagnosi e poi ogni anno. Tale controllo dovrebbe essere eseguito attraverso un test anticorpale anti-HCV. Un risultato positivo dovrebbe essere seguito dalla valutazione della presenza di HCV-RNA e dalla determinazione del genotipo. Ai pazienti con fattori di rischio (tossicodipendenti per via endovenosa, rapporti sessuali traumatici, rapporti anali non protetti, recente infezione a trasmissione sessuale) con un aumento non altrimenti spiegabile delle transaminasi epatiche con anti-HCV Ab negativo dovrebbe essere effettuato l’HCV-RNA per una diagnosi precoce di infezione recente.
2. I pazienti HIV dovrebbero essere valutati per l’epatite A e B. I pazienti che sono anti-HBc positivi e HBsAg negativi, in particolare quelli con transaminasi elevate, dovrebbero essere valutati con HBVDNA oltre all’HBsAg per escludere l’infezione occulta da HBV.
3. In tutti i pazienti HBsAg+ devono essere ricercati anticorpi anti epatite delta.
4. Nei pazienti con cirrosi epatica dovrebbero essere eseguiti alfafetoproteina sierica ed ecografia epatica ogni sei mesi per la ricerca di epatocarcinoma. Lo screening di routine è raccomandato anche per le varici esofagee al momento della diagnosi soprattutto quando vi è evidenza di ipertensione portale e dopo un intervallo di 2 anni se non è presente all’inizio. Per pazienti non cirrotici HBV coinfecti, lo screening HCC ogni 6 mesi con l’ecografia potrebbe essere consigliabile per pazienti Africani oltre i 20 anni, per pazienti Asiatici oltre i 40 anni, pazienti con una familiarità per HCC e pazienti con alti livelli di HBV-DNA (> 200 000 UI/ml).

VACCINAZIONE

5. Ai pazienti non portatori di anticorpi IgG anti-HAV e anticorpi anti-HBV dovrebbe essere proposta la vaccinazione per il rispettivo virus al fine di prevenire l’infezione indipendentemente dal loro numero di CD4. La risposta al vaccino è influenzata dalla conta dei CD4 e dai livelli di HIV-RNA. In pazienti con bassa conta di CD4 (< 200/mm³) e replicazione virale HIV in atto, una ART dovrebbe essere iniziata prima della vaccinazione. A causa di mancanza di dati sull’immunizzazione in pazienti con solo anti-HBcAb (profilo HBsAg negativo, anti-HBc positivi e antiHBs negativi), la vaccinazione non è attualmente raccomandata in questa popolazione. Questa guideline dovrebbe essere riaggiornata quando saranno disponibili più dati dai trials in corso. L’HBV occulta (HBsAg negativa e HBV-DNA positiva) dovrebbe essere esclusa in tutti i casi.
6. Nei soggetti HIV vaccinati per HBV che presentino una insufficiente risposta (anti HBs < 10 UI/ml), dovrebbe essere presa in considerazione una ri-vaccinazione. Una doppia dose (40 µg) a 3-4 tempi (0,1,6 e 12 mesi) può aiutare a migliorare il tasso di risposta alla vaccinazione HBV. I pazienti che non hanno sierconvertito dopo la vaccinazione per epatite B, e che restano a rischio d’infezione da HBV, dovrebbero essere controllati annualmente attraverso i test sierologici per HBV.

7. I pazienti HBV- o HCV- coinfezioni beneficiano degli effetti conseguenti alla introduzione precoce della ART in quanto la progressione della fibrosi epatica è ridotta dalla ricostituzione immunitaria e dalla soppressione di HIV-RNA. Così, l'inizio della ART con regimi contenenti TDF è raccomandato in tutti i pazienti HBV coinfezioni che necessitano di terapia anti-HBV indipendentemente dalla conta CD4, e in tutti i pazienti anti HBsAg positivi con meno di 500 CD4 indipendentemente dallo stato della patologia HBV per prevenire il passaggio ad una malattia da HBV più attiva dovuta all'immunodepressione.
8. In pazienti con epatite C cronica, l'inizio della ART è raccomandato quando la conta CD4 scende sotto i 500/mm³. La sospensione della ART è stata associata ad un aumentato rischio di eventi AIDS e non-AIDS correlati; infatti il rischio di eventi non-AIDS era particolarmente aumentato per pazienti con coinfezioni di epatiti. La sospensione della ART contenente farmaci anti-HBV dovrebbe essere evitata in pazienti HIV/HBV coinfezioni a causa dell'alto rischio di flares epatitici severi e di scompenso a seguito di riattivazione dell'epatite da HBV.

MALATTIA EPATICA TERMINALE (End Stage Liver Disease, ESLD)

9. I pazienti HIV-positivi necessitano delle stesse terapie per varici esofagee, sindrome epato-renale, encefalopatia epatica o ascite dei pazienti HIV-negativi.
10. I pazienti coinfezioni con HIV e con ESLD necessitano di particolare attenzione nella gestione dell'insufficienza epatica. A parte le considerazioni sul trattamento di HBV o HCV, gli antiretrovirali metabolizzati per via epatica possono avere bisogno di un aggiustamento della posologia e, in casi singoli, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici (TDM) dei rispettivi farmaci. Alcuni antiretrovirali con un aumentato rischio di epatotossicità come tipranavir o nevirapina non dovrebbero essere usati in alcune popolazioni particolari di pazienti. Un'alta esposizione ad efavirenz si può verificare nei pazienti ESLD, aumentando il rischio di tossicità sul SNC. Tuttavia, è importante sottolineare che l'inizio della ART nei pazienti cirrotici generalmente aumenta la sopravvivenza complessiva ed è pertanto fortemente raccomandata in questi pazienti quando indicato.
11. La clearance della creatinina usando la stima Cockcroft Gault nel contesto di cirrosi epatica avanzata o scompenso sovrastima il vero tasso di filtrato glomerulare ed è raccomandato l'uso della media aritmetica dell'urea e della clearance della creatinina. Quando non accessibile, dovrebbero essere usate preferibilmente le formule MDRD e CKD-EPI.
12. Pazienti con HCC o uno score MELD > 15* (modello per ESLD), conta CD4 > 100/μ/mm³ e con possibilità di una ART efficace e duratura dovrebbero essere valutati per il trapianto di fegato (OLT). L'outcome dell'OLT in pazienti coinfezioni HIV/HBV è particolarmente promettente, mentre la sopravvivenza post-trapianto in pazienti coinfezioni HIV/HCV è risultata minore di quella in pazienti monoinfezioni da HCV soprattutto a causa del decorso complicato da reinfezione da HCV dopo il trapianto.

13. Un sostegno psichiatrico, psicologico, sociale e medico dovrebbe essere reso disponibile per aiutare pazienti con abuso di alcool per smettere di bere.
14. La terapia sostitutiva (terapia sostitutiva con oppiacei) in pazienti con abuso attivo di droghe come passo verso l'interruzione di droghe attive dovrebbe essere incoraggiata. L'aiuto fornito (ad es attraverso il programma di scambio ago e siringa) riduce il rischio di re-infezione compresa la trasmissione per via parenterale (strategia di riduzione di danno).
15. Dal momento che HBV, HIV e, raramente, HCV sono trasmessi sessualmente, un counselling adeguato circa l'uso del preservativo dovrebbe essere fornito. Dovrebbero essere fornite informazioni circa il rischio di trasmissione di HCV attraverso pratiche sessuali traumatiche (ove vi sia un'alta probabilità di contatto con sangue) e dovrebbero essere discusse strategie di riduzione del rischio.

VIRUS DELTA

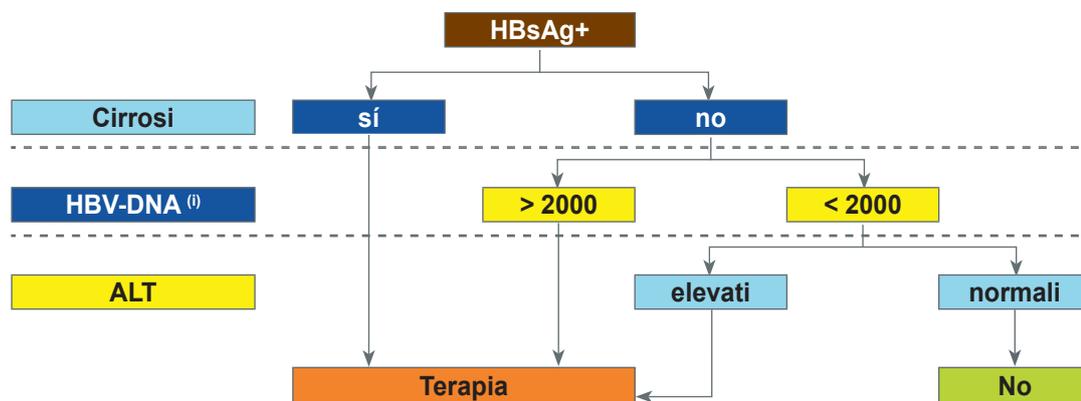
16. In pazienti con coinfezione dal virus Delta ed una fibrosi epatica significativa (> F2) da molto tempo (> 18 mesi) il trattamento con interferone peghilato dovrebbe essere considerato in associazione ad una ART contenente TDF. A causa della sua attività anti-HBV, TDF dovrebbe essere aggiunto all'interferone peghilato per ridurre la carica HBV-DNA. L'efficacia di trattamento dovrebbe essere monitorata con: la misurazione dell'HBV-DNA e HDV-RNA, quando disponibili, e con follow-up di valori biochimici e di fibrosi epatica.

Ai pazienti con anti HCV Ab e HCV-RNA rilevabile dovrebbe essere offerto il trattamento anti HCV per indurre una risposta virologica sostenuta per la coinfezione HCV. La persistenza della negatività dell'HDV-RNA senza trattamento e la sierconversione ad anti-HBs sono i scopi ideali del trattamento antivirale per l'epatite delta anche se si ottengono in una minoranza di pazienti.

La remissione istologica della malattia epatica è un obiettivo meno ambizioso, ma più probabilmente realizzabile. In pazienti con virus Delta con ESLD o HCC, il trapianto di fegato dovrebbe essere fortemente considerato specialmente in assenza di coinfezione HCV attiva. Trapianto per infezione HBV e Delta.

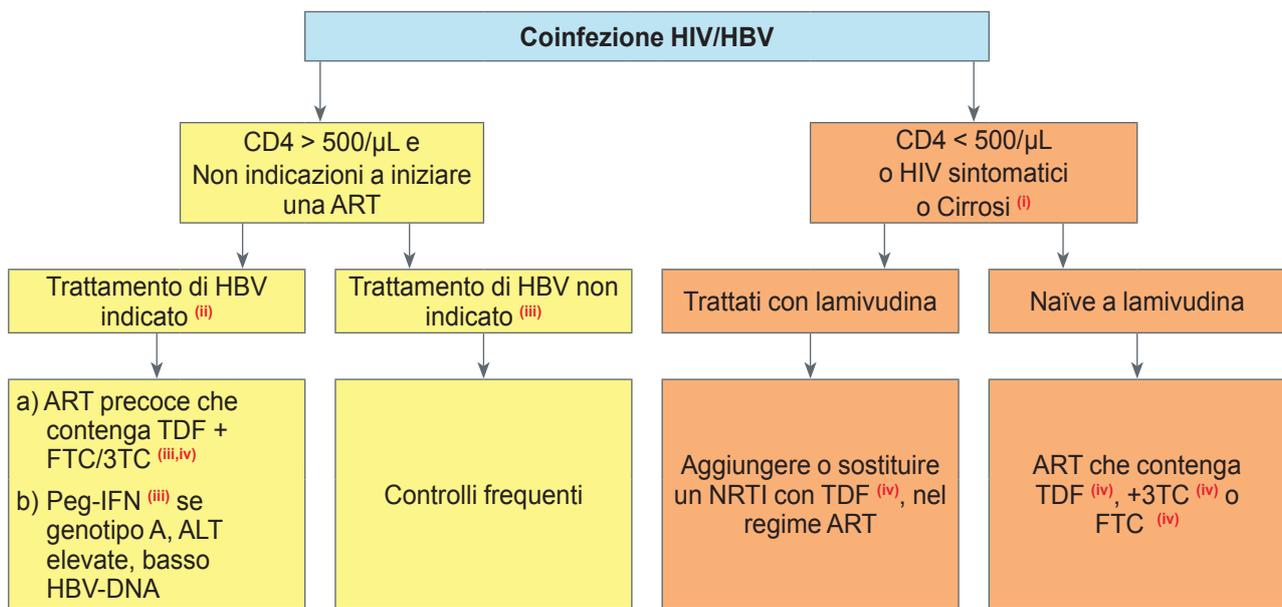
* Calcolo MELD (MELD Score = (0,957 * ln(Cr sierica) + 0,378 * ln(bilirubina sierica) + 1,120 * ln(INR) + 0,643) * 10 (se emodialisi, valore di creatinina è automaticamente portato a 4,0). Disponibile su www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older)

Valutazione delle indicazioni al trattamento dell'infezione da HBV in pazienti HIV-positivi



Nota: In pazienti con fibrosi epatica significativa (F2-F3), il trattamento anti HBV dovrebbe essere considerato anche quando HBV-DNA sierico è inferiore alle 2000 UI/ml e gli enzimi epatici non sono aumentati.

Trattamento dell'infezione cronica da HBV in pazienti HIV-positivi



- i Nei pazienti cirrotici dovrebbe essere valutata la presenza di varici esofagee, ricevere controlli regolari per l'HCC ed essere valutati precocemente per il trapianto di fegato. I pazienti con cirrosi epatica e bassa conta dei CD4 devono essere monitorati accuratamente nel primo mese dall'inizio della ART in modo da non ignorare sindromi da immunoricostruzione e conseguenti scompensi epatici con elevazione degli enzimi epatici.
- ii Vd. la figura alla p. 52 per la valutazione delle indicazioni alla terapia per HBV. Alcuni esperti ritengono che tutti i pazienti HBV-infetti che necessitano di ART dovrebbero ricevere TDF + 3TC o FTC a meno che non vi sia una storia di intolleranza a TDF; ciò vale soprattutto per quei pazienti coinfezati HIV/HBV con fibrosi epatica avanzata (F3/F4). La somministrazione di TDF dovrebbe essere adattata alla clearance della creatinina se necessario. In pazienti senza storia di trattamento con lamivudina e controindicazioni forti all'uso di TDF, deve essere usato entecavir, facendo in modo che i pazienti abbiano un'ottima ART.
- iii Pazienti naive di origine asiatica, HBe-Ag +vi, coinfezati con HIV all'inizio di una ART con TDF o TDF + FTC otterranno un elevato tasso, inatteso, di sieroconversione HBe (e perfino HBs), rafforzando le motivazioni per un inizio precoce della ART. Se un paziente non vuole assumere la ART precocemente, l'adefovir e la telbivudina devono essere usati come alternativa per controllare solo l'HBV. Non sono state ancora riportate evidenze di attività anti HIV della telbivudina. In pazienti con HBV genotipo A, alte ALT e basso HBV-DNA, il Peg-IFN dovrebbe essere usato per una durata totale di 48 settimane. L'aggiunta di un NRTI al regime anti-HBV non ha dimostrato un'aumento dell'efficacia di Peg-IFN, ma sono attesi i risultati sui nuovi trials. Dati recenti ottenuti nei pazienti HBV mono-infetti suggeriscono che la quantificazione dell'HBsAg in pazienti HBeAg negativi con epatite B cronica trattati con Peg-IFN possa aiutare ad identificare quelli che vengono guariti da questa terapia e ottimizzare strategie di trattamento. Questo non tiene conto delle strategie basate finora su NRTI, a causa del basso tasso di sieroconversione HBs in questo contesto. La durata ottimale

- di terapia con analoghi nucleos(t)idici anti-HBV non è stata ancora definita e gli esperti raccomandano una terapia per tutta la vita se gli analoghi nucleos(t)idici sono parte di un regime ART. Nei pazienti non necessitanti una ART e in terapia con telbivudina +/- adefovir, o quelli in terapia ART necessitanti un cambio nel backbone nucleosidico, la terapia anti-HBV può essere interrotta con cautela in quei pazienti che hanno ottenuto una sieroconversione HBe o HBs da almeno sei mesi o dopo la sieroconversione HBs da almeno 6 mesi in pazienti HBeAg-vi. In pazienti con cirrosi epatica un'interruzione di una terapia efficace anti-HBV non è consigliata onde evitare uno scompenso epatico dovuto al rialzo degli enzimi epatici.
- iv In caso di intolleranza a TDF (ad esempio insufficienza renale), l'uso di TDF (a dosaggio aggiustato secondo la clearance renale) assieme ad una ART efficace può essere consigliato. Se TDF è fortemente controindicato, devono essere provati entecavir+ adefovir. Tuttavia, l'efficacia e la tossicità renale devono essere monitorate strettamente, a causa della provata tossicità renale di adefovir. In pazienti senza una precedente esposizione alla lamivudina, l'entecavir deve essere usato da solo. La sostituzione di NRTI può essere attuata solo se fattibile e appropriata dal punto di vista del mantenimento della soppressione di HIV. E' necessaria cautela nel passaggio da regimi contenenti tenofovir a farmaci con una barriera genetica inferiore (ad esempio 3TC o FTC) in particolare in pazienti cirrotici già trattati con lamivudina: in questi pazienti sono state segnalate riattivazioni virali dovute a virus contenenti mutazioni YMMD archiviate. Ciò è stato altresì notato in pazienti con precedente resistenza a 3TC nel passaggio da tenofovir a entecavir. L'aggiunta di entecavir al TDF in pazienti con persistente replicazione di HBV a bassa carica non è di efficacia statisticamente comprovata e deve pertanto essere evitata. Sono attesi i risultati dei trials.

Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento dell'epatite C in pazienti coinfecti con HIV

1. La terapia anti HCV offre la possibilità di eradicare HCV in un periodo definito di trattamento. Ciò è potenzialmente vantaggioso per la gestione successiva del paziente con HIV, e perciò ogni paziente dovrebbe essere considerato per il trattamento se vi è un favorevole rapporto rischio/beneficio. Questo necessita di essere visto anche nel contesto della rapida progressione della fibrosi epatica nella coinfezione HIV/HCV e con il miglior esito di trattamento HCV con l'utilizzo in questi pazienti degli antivirali ad azione diretta (DAAs).
2. I dati sullo stadio della fibrosi epatica sono importanti ai fini delle decisioni terapeutiche nei pazienti coinfecti. Ciononostante la biopsia epatica non è più necessaria per la valutazione del trattamento dell'epatite cronica HCV-correlata. L'attuale terapia è particolarmente raccomandata in pazienti con un'alta possibilità di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) come per pazienti con il genotipo 2 o 3 o genotipo 1 con IL28 genotipo CC o pazienti GT1 con un precedente relapse sotto duplice terapia che ora possono essere ritrattati con triplice terapia ⁽ⁱ⁾.
3. Calcolato su 4 variabili base (HCV-RNA sierico, genotipo HCV, fibrosi epatica misurata con elastografia e genotipo IL28B*), il Prometheus index è stato recentemente creato e può essere usato come calcolatore di rischio per predire la probabilità di SVR usando la terapia con Peg-IFN-ribavirina nei pazienti coinfecti HIV-HCV. E' disponibile gratuitamente sul web (www.fundacionies.com/prometheusindex.php).
4. L'insulino-resistenza (che può essere determinata utilizzando l'HOMA IR, o "homeostasis model assessment of insulin resistance") è stata riportata essere un predittore negativo del raggiungimento di SVR.
5. In caso di disponibilità della biopsia epatica o del Fibroscan che mostri assenza o minima fibrosi epatica (F0-1), indipendentemente dal genotipo HCV, il trattamento può essere differito. Questo può valere anche per pazienti con basse possibilità di SVR con le attuali opzioni di trattamento per i quali migliori opzioni di trattamento saranno disponibili nei prossimi anni. Questo è anche importante in pazienti con infezione genotipo 1 che potenzialmente potrebbero essere trattati con terapia basata su DAA ma hanno problemi attesi di aderenza in cui appare opportuno rimandare il trattamento HCV fino a che sia più facile assumerlo, DAAs meglio tollerati quando disponibili (vedi figura 1 a [p. 57](#)). In questi casi, la valutazione della fibrosi dovrebbe essere ripetuta periodicamente per monitorarne la progressione.
6. La combinazione di Peg-IFN alfa e ribavirina (RBV) rimane il trattamento di scelta per l'infezione HCV genotipo 2, 3 e 4. La dose standard di Peg-IFN 2a è 180 µg una volta alla settimana, e di Peg-IFN 2b è 1,5 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Una dose iniziale di RBV, adattata al peso, di 1000 (peso ≤ 75kg) - 1200 (peso > 75kg) mg al giorno in due somministrazioni è raccomandata per tutti i genotipi. Il paradigma di trattamento per la dual therapy è mostrato nella figura a [p. 58](#).
7. Dimostrando un più alto tasso significativo di SVR 12 con la triplice terapia in confronto alla duplice terapia con i primi studi pilota nei soggetti HIV-HCV coinfecti, la terapia basata sugli inibitori della proteasi HCV con boceprevir o telaprevir dove disponibili è attualmente il nuovo standard di trattamento per l'infezione da HCV genotipo 1 nei soggetti HIV infetti. Telaprevir viene aggiunto alla terapia standard con Peg-IFN/RBV per 12 settimane a 750 mg ogni 8 ore. In caso di risposta al trattamento alla settimana 4 (HCV-RNA < 1000 UI/ml), il telaprevir dovrebbe essere continuato fino alla settimana 12 (vedi figura a [p. 59](#)). Se HCV-RNA alla settimana 12 è ancora < 1000 UI/ml, la terapia doppia con Peg-IFN/RBV dovrebbe essere continuata fino alla settimana 24. Se l'HCV-RNA non è rilevabile alla settimana 24, la duplice terapia con Peg-IFN/RBV dovrebbe essere continuata per altre 24 settimane con una durata di trattamento totale di 48 settimane. In merito alle interazioni tra farmaci, il telaprevir può essere usato nella pratica solo se combinato con atazanavir boosterato, raltegravir, rilpivirina, etravirina o efavirenz (con EFV le dosi di telaprevir devono essere aumentate a 1125 mg ogni 8 ore) in combinazione con tenofovir o abacavir e FTC o 3TC (si prega di controllare anche www.hep-druginteractions.com). Boceprevir può essere aggiunto a Peg-IFN/RBV dopo un lead-in di 4 settimane di dual therapy con Peg-IFN/RBV. Le futility rules qui sono che in caso di HCV-RNA > 100 cp/mL alla settimana 12 o un HCV-RNA rilevabile alla settimana 24, tutta la terapia HCV deve essere interrotta e considerata come una mancanza di risposta e ad alto rischio di selezione di resistenza a boceprevir. La durata complessiva della terapia anti HCV con boceprevir è di 48 settimane. Anche se periodi più brevi di trattamento di triplice terapia hanno dimostrato essere più efficaci nei soggetti HCV monoinfetti con risposta virologica rapida, questi dati non sono finora disponibili per i soggetti con coinfezione HIV/HCV. A causa delle interazioni tra farmaci, boceprevir può essere usato con sicurezza solamente in associazione con raltegravir o etravirina in combinazione con tenofovir o abacavir e FTC o 3TC. L'EMA ha anche suggerito che considerando boceprevir in combinazione con atazanavir boosterato in pazienti senza un precedente fallimento al trattamento anti HIV e nessun test di resistenza ai farmaci che hanno soppresso l'HIV-RNA quando viene iniziata la terapia anti HCV l'esposizione a boceprevir non è influenzata dal concomitante uso di atazanavir boosterato anche se l'AUC di atazanavir si riduce in maniera significativa ma i livelli di valle rimangono al di sopra della IC90 raccomandata in tutti i pazienti. Considerando i

i Un polimorfismo genetico vicino al gene IL28B, codificante l'interferone-lambda-3 (IFN-lambda-3), è stato recentemente associato ad un fold-change di circa 2 volte in risposta al trattamento con Peg-IFN-ribavirina. Dato che il genotipo CC determina una risposta migliore significativamente più frequente nella popolazione europea rispetto a quella africana, questo polimorfismo genetico spiega anche circa la metà della differenza nei tassi di risposta tra gli afro-americani ed i pazienti di origine europea.

- complessi problemi di trattamento, in particolare le interazioni tra farmaci, dovrebbe essere preferita l'inclusione nei trials clinici ed è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio per pazienti trattati al di fuori dei trials.
8. L'uso dei nuovi PI anti HCV è associato con alcune tossicità addizionali, in particolare alti tassi di anemia per entrambi i farmaci, rash e prurito anale per telaprevir e disgeusia per boceprevir. La gestione dell'anemia è quindi molto importante e richiede monitoraggi più frequenti dei livelli di emoglobina durante le prime settimane di trattamento per l'HCV. Riduzioni precoci di ribavirina e l'utilizzo di EPO hanno dimostrato entrambe di essere efficaci nella gestione dell'anemia non abbassando i tassi complessivi di SVR. Dati relativi a soggetti monoinfetti con cirrosi indicano tassi di anemia ancora più elevati e chiaramente i valori di emoglobina in questi pazienti devono essere determinati almeno ogni 2 settimane dopo l'inizio della terapia HCV. Inoltre, un'attenta sorveglianza dovrebbe essere rivolta alle complicanze infettive gravi ed allo scompenso epatico che è stato osservato nel 3-8% dei pazienti cirrotici monoinfetti in triplice terapia in uno studio osservazionale in cui hanno causato un alto tasso di mortalità superiore all'1%. I dati nei pazienti coinfetti HIV/HCV sono ancora mancanti.
 9. Il principale obiettivo della terapia anti-HCV è la risposta virologica sostenuta, definita come un HCV-RNA plasmatico non rilevabile a 24 settimane dal termine della terapia, misurato attraverso test molecolari sensibili. I primi momenti dopo il completamento del trattamento, come la SVR12, necessitano ancora di essere esaminati nei pazienti HIV-HCV coinfetti.
 10. Nel caso in cui un'epatite cronica C venga scoperta precocemente nella storia naturale dell'infezione da HIV (prima dell'inizio di una ART) è consigliata una terapia per l'infezione cronica da HCV. Per pazienti con una conta CD4 < 500/ μ L l'inizio precoce della ART è raccomandato per ottimizzare la riuscita del trattamento anti HCV. Se il paziente presentasse una grave immunodeficienza (conta dei CD4 < 200 cell/mm³), la conta dei CD4 dovrebbe essere incrementata somministrando una ART prima dell'inizio del trattamento anti-HCV. Pazienti con una percentuale di CD4 > 25% hanno maggiore probabilità di ottenere una SVR rispetto a quelli con percentuali inferiori.
 11. Se una risposta virologica precoce (riduzione di almeno 2 log₁₀ di HCV-RNA alla settimana 12 rispetto al basale) non viene ottenuta quando si tratta l'infezione da genotipo 2, 3 o 4 (o genotipo 1 quando non sono disponibili DAA), il trattamento dovrebbe essere interrotto (vedi figura a [p. 58](#)). Vengono applicate differenti stopping rules quando sono usati i DAAs e sono riassunte al punto 7.
 12. In corso di terapia con Peg-IFN e ribavirina, il ddl è controindicato in pazienti con cirrosi e dovrebbe essere evitato in quelli con malattia epatica meno grave. D4T e ZDV dovrebbero altresì essere evitati, se possibile. ABC può essere usato con sicurezza insieme alla terapia anti HCV se vengono usati appropriati dosaggi di ribavirina (adeguata al peso, [vedere punto 6](#)).
 13. L'identificazione di pazienti con epatite C acuta è importante dal momento che il trattamento nella fase acuta porta ad un più alto tasso di SVR rispetto all'infezione cronica da HCV. Nei pazienti con infezione HCV acuta, HCV-RNA dovrebbe essere analizzato all'inizio e dopo 4 settimane. Il trattamento dovrebbe essere proposto in pazienti senza una riduzione di 2 log₁₀ di HCV-RNA alla settimana 4 rispetto all'HCV-RNA iniziale ed a pazienti con HCV-RNA che persiste nel siero 12 settimane dopo la diagnosi di epatite HCV acuta. La durata del trattamento dovrebbe basarsi sulla risposta virologica rapida (RVR) indipendentemente dal genotipo (vd. figura alla [p. 61](#)). I pazienti che non raggiungono una riduzione \geq 2 log₁₀ dei livelli di HCV-RNA alla settimana 12 devono interrompere la terapia. Purtroppo, i risultati di trial di trattamento prospettici randomizzati non sono finora disponibili per consentire raccomandazioni più precise sulla durata di trattamento o sul ruolo della ribavirina nel trattamento dell'epatite C acuta. Inoltre, non sono stati ancora realizzati studi con i DAAs nell'ambito dell'HCV acuta. Pertanto, considerando gli alti tassi di guarigione con IFN/RBV da soli nell'HCV acuta, i DAA non sono attualmente raccomandati a meno che non sia un paziente con genotipo 1 con mancanza di risposta virologica (alla settimana 12 riduzione di HCVRNA < 2 log), situazione in cui l'intensificazione del trattamento può essere discussa su base individuale.

Procedure diagnostiche per epatite C nella coinfezione con HIV

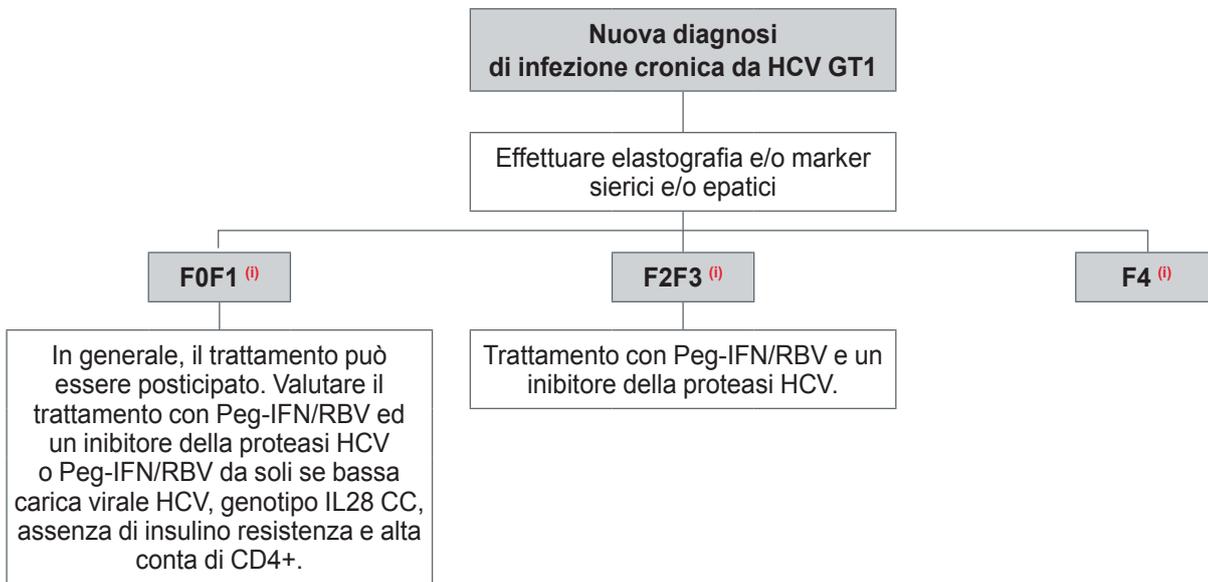
Diagnosi di epatite C
HCV-Ab (positivi 1-5 mesi dopo l'infezione, possono raramente negativizzarsi in corso d'immunosoppressione)
Livelli di HCV-RNA ⁽ⁱ⁾ (sebbene non prognostici per la progressione, lo sono per la risposta alla terapia)
Entità del danno epatico
Livello di fibrosi (es. Fibroscan, biopsia epatica, marker sierici di fibrosi ⁽ⁱⁱ⁾)
Capacità sintetica epatica (es. coagulazione, albumina, CHE)
Ecografia e AFP ogni sei mesi nei pazienti cirrotici (gastroscopia alla diagnosi di cirrosi e ogni 1-2 anni in seguito)
Prima della terapia anti-HCV
Genotipo HCV e HCV-RNA plasmatico
IL28B
Auto-anticorpi (ANA, LKM1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾
TSH, auto-anticorpi tiroidei
Controlli in corso di terapia anti-HCV
Emocromo con formula ed enzimi epatici ogni 2-4 settimane
HCV-RNA alle settimane 4 (per valutare la risposta virologica rapida), 12, 24, 48, (72 se necessario) e a 24 settimane dal termine della terapia anti-HCV
Conta dei CD4 ogni 12 settimane
TSH ogni 12 settimane

i Carica virale bassa definita come < 400.000 - 500.000 IU/mL in caso di utilizzo di Peg-IFN+RBV. Non esiste una formula standard per convertire la quantità di HCV-RNA da copie/mL a IU/mL. Il fattore di conversione varia tra uno e cinque copie di HCV-RNA per IU/mL.

ii I marker sierici di fibrosi includono APRI, FIB-4, acido ialuronico, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore e altri indici; recentemente test più complessi come Fibrometer, Fibrotest e Hepascore hanno dimostrato di predire la fibrosi epatica in maniera più accurata dei semplici test biochimici come APRI, FIB-4 o Forns.

iii I pazienti con anti-LKM o ANA con pattern omogeneo dovrebbero essere valutati per la contemporanea presenza di epatite autoimmune soprattutto in presenza di elevazione di ALT in corso di trattamento.

Gestione delle nuove diagnosi di pazienti coinfecti HIV/HCV genotipo 1*



Gestione dei pazienti co-infetti HIV-HCV genotipo 1 in base allo stadio di fibrosi ed alla risposta del trattamento precedente*

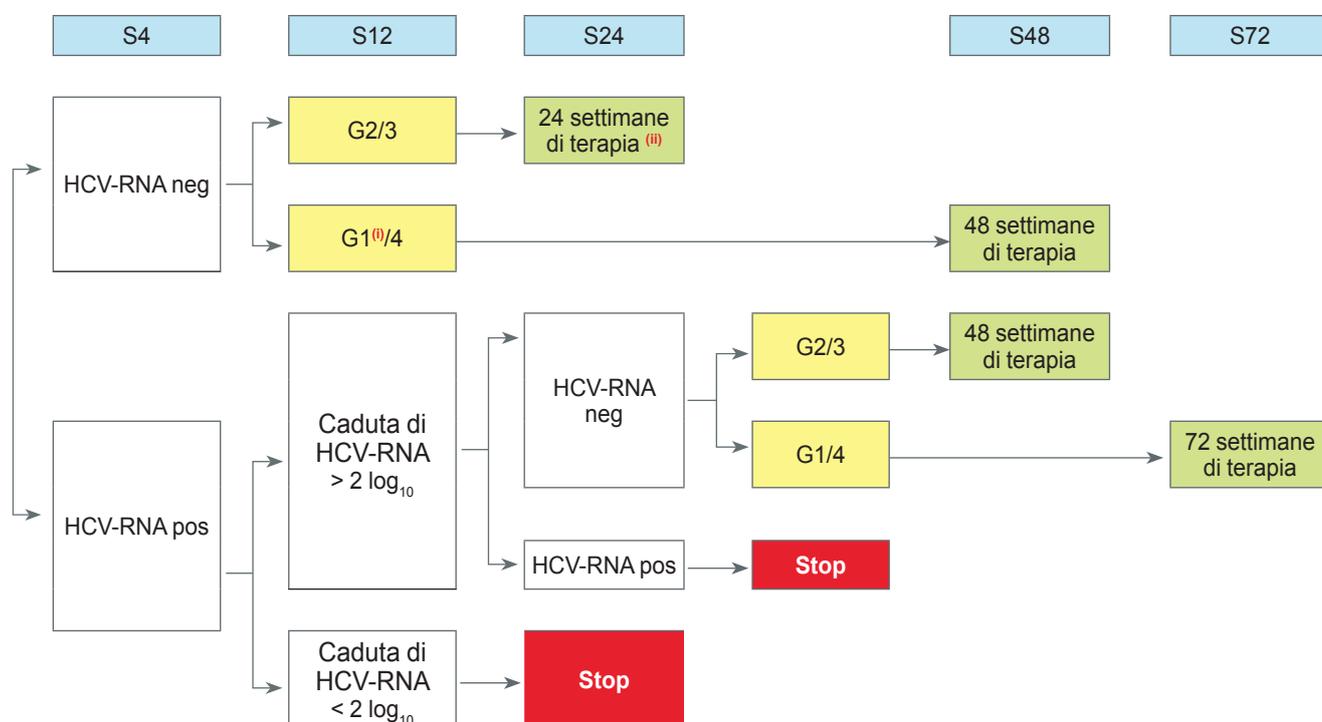
	Naive	Relapser	Non-responder
F0F1	Decisione individuale	Decisione individuale/ triplice terapia	Posticipare
F2F3	Triplice terapia	Triplice terapia	Posticipare (ii)
F4	Triplice terapia	Triplice terapia	Triplice terapia

* Adattato da: Ingiliz P, Rockstroh J. Liver International 2012;32(8):1194-9.

i Score Metavir per la fibrosi: F0=no fibrosi; F1= fibrosi portale, senza setti; F2= fibrosi portale, pochi setti, F3=fibrosi a ponte, F4=cirrosi.

ii Monitoraggio annuale dello stadio della fibrosi, preferibilmente con le due metodiche stabilite. Trattare con triplice terapia, se progressione rapida.

Durata ottimale proposta della dual terapia HCV nei pazienti coinfetti HCV/HIV non eleggibili per la triplice terapia contenente antivirali ad azione diretta contro HCV



Definizioni della risposta al trattamento a Peg-IFN e ribavirina

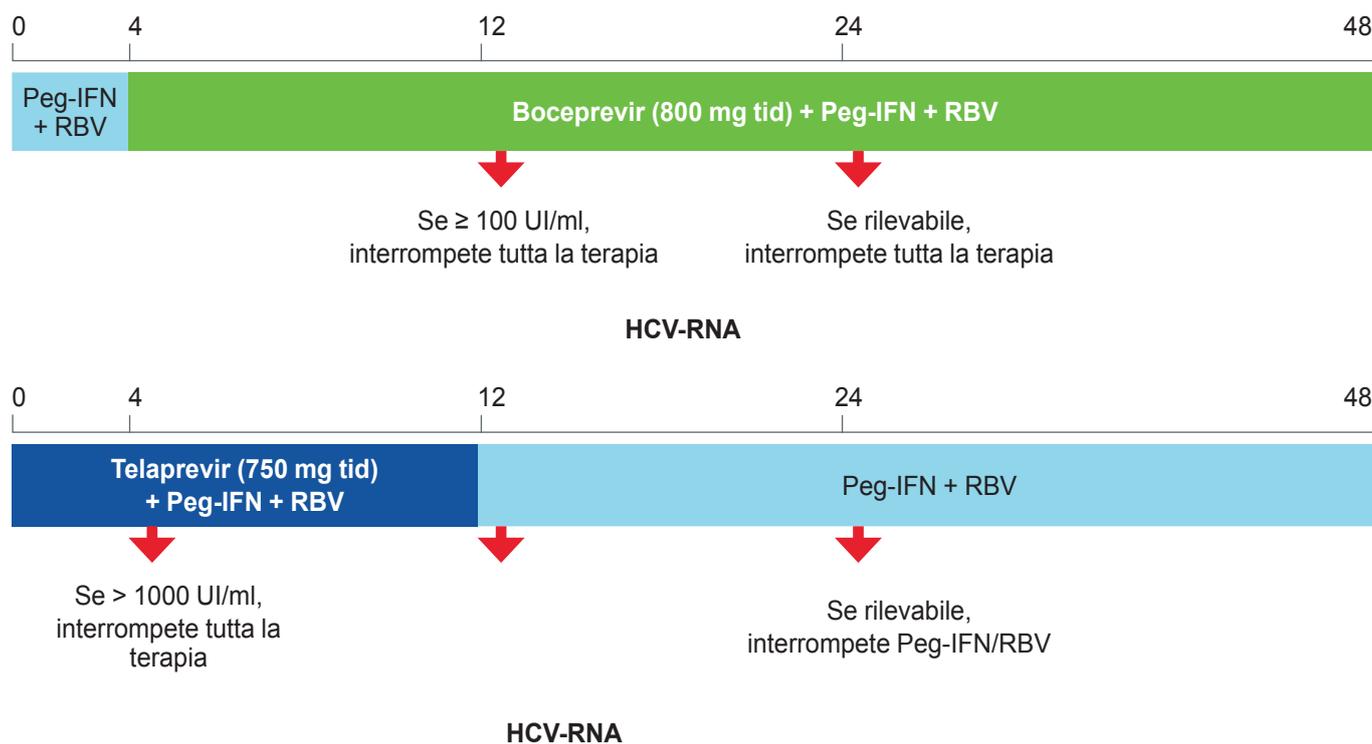
	Tempo	HCV-RNA
Risposta virologica rapida (RVR)	Settimana 4 in trattamento	Non rilevabile < 50 UI/ml
Risposta virologica precoce (EVR)	Settimana 12 in trattamento	Non rilevabile > 50 UI/ml
Risposta virologica ritardata	Settimana 12 in trattamento	Riduzione > 2 log ₁₀ dalla baseline, ma rilevabile
Non risposta	Settimana 12 in trattamento	< 2 log ₁₀ dalla baseline
Non Risposta Parziale	Settimana 12 e 24 in trattamento	Riduzione > 2 log ₁₀ alla settimana 12 ma rilevabile alla settimana 12 e 24
Risposta virale sostenuta (SVR)	Settimana 24 dopo il termine della terapia	Non rilevabile < 50 UI/ml
Breakthrough	In qualsiasi momento del trattamento	Ricomparsa dell'HCV-RNA in qualsiasi momento dopo la risposta virologica
Recidiva (RR)	Fine del trattamento e 24 settimane dopo il trattamento	HCV-RNA non rilevabile alla fine della terapia, rilevabile alla settimana 24 dopo la terapia

Adatto da EASL HCV CPG 2011 (www.easl.eu/assets/application/files/d0df9f948c85a72_file.pdf - consultato il 07/05/2011)

i Dove non è disponibile l'accesso ai DAA o alte possibilità di cura anche con la dual therapy (genotipo IL28 favorevole, bassa carica virale HCV e non fibrosi avanzata)

ii In pazienti con bassa carica virale al basale (< 600 000 IU/mL) e minima fibrosi epatica.

Utilizzo di boceprevir o telaprevir nei soggetti coinfecti HIV-HCV



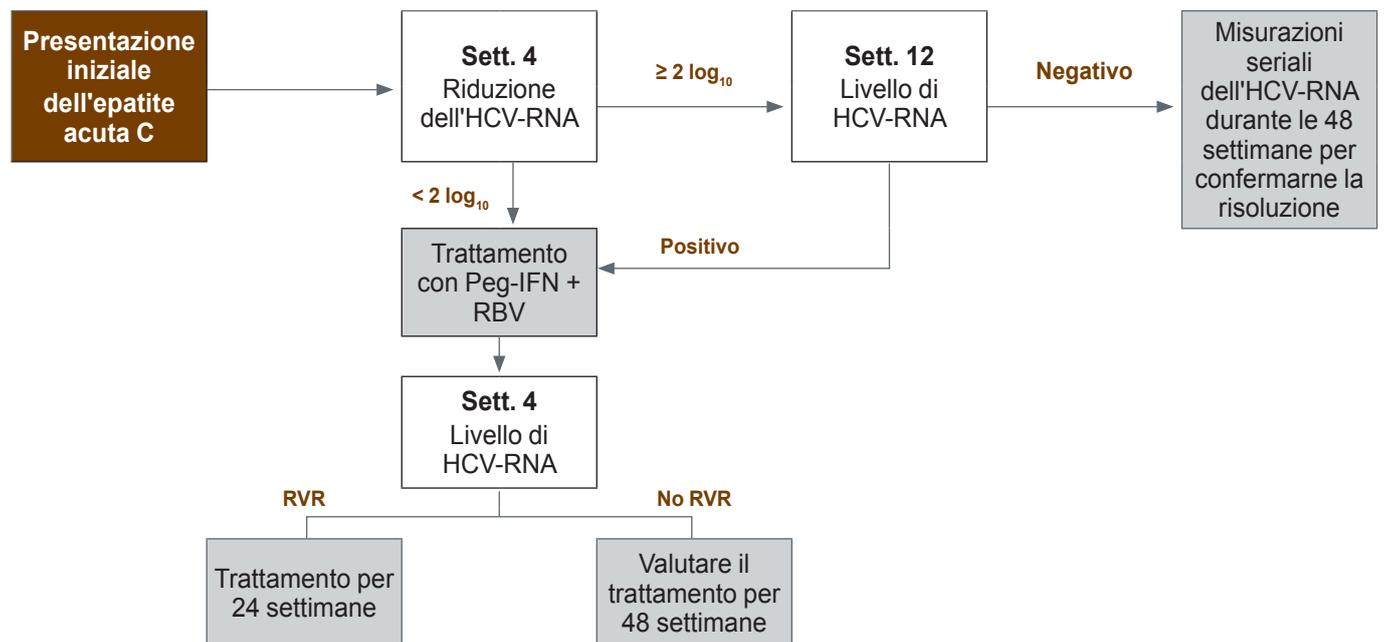
La terapia dovrebbe essere interrotta se c'è un aumento confermato dell'HCV-RNA di 1log seguito da una riduzione in qualsiasi stadio.

Classificazione e strategie proposte per pazienti coinfecti HIV/HCV non responsivi/recidivanti dopo una precedente terapia contenente interferone

CATEGORIA	SOTTOGRUPPO	INTERVENTI RACCOMANDATI
Trattamento subottimale	<ul style="list-style-type: none"> • Schema subottimale: • Interferone (monoterapia o con ribavirina) • Basse dosi di ribavirina • Breve durata della terapia 	Ri-trattamento utilizzando una terapia di combinazione con interferone peghilato e un dosaggio di ribavirina adatto al peso
	Tossicità limitanti & scarsa aderenza	Supporto ottimale (SSRI, paracetamolo/FANS, supporto all'aderenza, uso di fattori di crescita ematopoietici ⁽ⁱ⁾)
Trattamento ottimale con fallimento virologico	Recidiva (HCV-RNA negativo alla fine del trattamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Per pazienti con genotipo 1, attendere e monitorare se livelli di fibrosi bassa (F0/F1) e nessuna o minima progressione, altrimenti ritrattare con triplice terapia • Per pazienti con genotipo 2,3 e 4 con fibrosi moderata, attendere e monitorare. Se rapida progressione o > fibrosi moderata, ri-trattamento usando una terapia di combinazione con Peg-IFN e dose di ribavirina secondo il peso (considerare una più lunga durata di trattamento).
	Nessuna risposta (HCV-RNA rilevabile durante il trattamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Per pazienti G1 con fibrosi F3/4 o quelli con altri stadi di fibrosi e progressione rapida valutare il trattamento con la triplice terapia contenente boceprevir o telaprevir. • In pazienti senza una diminuzione di 2 log di HCV-RNA o senza dati sulla diminuzioni di HCV-RNA nel precedente trattamento è raccomandato un ciclo di triplice terapia se si verifica una diminuzione di 1 log dopo 4 settimane di fase di lead-in con interferone peghilato e ribavirina • Per gli altri, monitorare attentamente e attendere fino a che i nuovi antivirali diventino disponibili attraverso studi clinici o siano concessi in licenza.

i I dati sull'utilizzo di fattori di crescita ematopoietici nella co-infezione HIV/HCV sono, ad oggi, limitati a un miglioramento della qualità della vita ma non dell'efficacia antivirale; la terapia con fattori di crescita è al momento "off-label" in Europa

Algoritmo la gestione dell'epatite HCV acuta in soggetti HIV positivi



Adattato dal Network Europeo Trattamento AIDS (NEAT) Pannello di Consenso Infezione acuta Epatite C. Epatite C acuta in soggetti HIV-infetti: raccomandazioni dalla consensus conference del Network Europeo Trattamento AIDS. AIDS. 2011 Feb 20;25(4):399-409.



Appendice

Linee guida EACS



Indice

▪ Interventi per modificare lo stile di vita	I
▪ Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali	II
▪ Aggiustamento di dose dei farmaci antiretrovirali in caso di insufficienza renale	III
▪ Indicazioni e test per la tubulopatia renale prossimale (PRT)	V
▪ Dosaggi di antiretrovirali raccomandati in pazienti con insufficienza epatica	VI
▪ Diagnosi e gestione della sindrome epatorenale (HRS).....	VIII
▪ Farmaci antimalarici e ART	IX
▪ Dipendenza da farmaci e tossicodipendenza.....	X
▪ Gestione della iperlattacemia e gestione dell'acidosi lattica	XI
▪ Scala IADL (Attività strumentali della vita quotidiana)	XII
▪ Gestione dei pazienti HIV con cirrosi epatica	XIV
▪ Bibliografia	XVI
▪ Conflitti di interesse.....	XVII

Interventi per modificare lo stile di vita ⁽ⁱ⁾

Interruzione dell'abitudine a fumare	<ul style="list-style-type: none">• Una concisa e chiara affermazione della necessità di smettere di fumare• Se il paziente non è intenzionato, provate a motivarlo ed evidenziate i vantaggi a breve termine (più soldi da spendere, miglior gusto nel cibo, pelle migliore, minor fatica respiratoria) e quelli a lungo termine (prevenzione di COPD, IHD, ictus e tumore al polmone)• Se il paziente è intenzionato provate a stabilire una data per lo stop e a pianificare un sistema di ricompensa• Usate sostanze sostitutive della nicotina (cerotti, chewing gum, spray), vareniclina o bupropione (da notare che entrambi possono causare effetti collaterali a livello del sistema nervoso centrale includendo anche ideazione suicida; il bupropione può interagire con PI e NNRTI) durante la fase di svezzamento se necessario• Considerate una consulenza presso cliniche specializzate nell'interruzione del fumo• Anticipate le ricadute, parlatene consideratele come parte del processo di svezzamento verso l'astinenza dalla nicotina
Abitudini alimentari	<ul style="list-style-type: none">• Le modifiche delle abitudini alimentari non dovrebbero interferire con le raccomandazioni necessarie per l'appropriato assorbimento dei farmaci ART• Mantenete un'introduzione di calorie proporzionata al consumo di energie• Limitate l'assunzione di grassi saturi, colesterolo e zuccheri raffinati• Riducete l'introito totale di grassi a < 30% e di colesterolo con la dieta a < 300 mg/die• Consigliate un aumento nell'assunzione di verdura, frutta, cereali con fibre• Consigliate un aumento nell'assunzione di pesce, pollame (senza pelle) e carni magre• Considerate la consulenza di un dietista e l'utilizzo di un diario alimentare di una settimana per scovare "calorie nascoste"• Evitate le abbuffate ('diete a yo-yo')• In pazienti con wasting syndrome e dislipidemia, trattate il deperimento prima e considerate la consulenza di un dietista• I pazienti evidentemente sovrappeso devono essere motivati a perdere peso. Diete comprendente fasi di digiuno non sono raccomandate (meccanismi di difesa immunitaria potenzialmente diminuiti). La malnutrizione deve essere trattata ove presente. Intervallo di normalità per il BMI: 18,5-24,9; Sovrappeso: 25,0-29,9; Obesità: > 30,0 kg/m²• L'assunzione di alcool dovrebbe essere limitata a < 20-40 g/d In particolare, pazienti con malattia epatica, problemi di aderenza, inadeguato aumento di TCD4+, tumori, pregressa tubercolosi, diarrea ed altre condizioni associate con aumentata assunzione di alcool dovrebbero essere motivati a ridurre o a smettere l'assunzione di alcool
Promozione dell'attività fisica	<ul style="list-style-type: none">• Promuovete uno stile di vita attivo per prevenire e trattare obesità, ipertensione e diabete• Incoraggiate un'attività fisica di livello moderato autogestita (utilizzare le scale, andare in bicicletta o camminare fino al posto di lavoro, andare in bicicletta, nuotare, fare passeggiate etc.)• Incoraggiate esercizi di moderata intensità e regolare esecuzione piuttosto che di grande intensità• Ottenete uno stile di vita sano dal punto di vista cardiovascolare (ovvero 30 minuti di camminata a passo svelto > 5 giorni la settimana)• Mantenete la forza muscolare e la flessibilità articolare

ⁱ Basati sulle raccomandazioni della "US Preventive Services Task Force".

Interazioni tra antidepressivi e antiretrovirali

Farmaco interagente	ARV	Effetto dell'interazione	Raccomandazione
Sertralina	EFV	AUC di sertralina diminuita del 39%	modificare il dosaggio fino all'efficacia
	DRV	AUC di sertralina diminuita del 49%	
Paroxetina	FPV/r	AUC di paroxetina diminuita del 50%	modificare il dosaggio fino all'efficacia
	DRV	AUC di paroxetina diminuita del 40%	
	RTV	può aumentare le concentrazioni di paroxetina	
Venlafaxina	RTV	può aumentare le concentrazioni di venlafaxina	modificare il dosaggio fino all'efficacia
Citalopram	RTV	può aumentare le concentrazioni di citalopram	modificare il dosaggio fino all'efficacia
Mirtazapina	PI	può aumentare le concentrazioni di mirtazapina	modificare il dosaggio fino all'efficacia

Il metabolismo degli antidepressivi (in neretto la via principale): **Sertralina**: CYP **2B6**, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (inibitore debole di CYP 2D6, 3A4); **Paroxetina**: CYP **2D6** (inibitore di CYP 2D6); **Venlafaxina**: CYP **2D6**, 3A4 (inibitore debole di CYP 2D6); **Citalopram**: CYP **2C19**, 2D6, **3A4** (inibitore debole di CYP 2D6); **Mirtazapina**: CYP **2D6**, **3A4**, 1A2.

Gli antidepressivi non modificano le concentrazioni di PI e NNRTI. Gli antiretrovirali possono alterare le concentrazioni degli antidepressivi come schematizzato. Non si prevedono interazioni tra antidepressivi e raltegravir. Venlafaxina (e, sebbene a un livello inferiore, mirtazapina) è stata associata con un allungamento del QT. Ciò può essere rilevante per pazienti in PI e/o metadone che necessitano di antidepressivi.

Aggiustamento di dose dei farmaci antiretrovirali in caso di insufficienza renale

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)			Dialisi
		≥ 50	30-49	10-29	< 10
NRTIs					
Didanosina EC ⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	> 60 kg: 100 mg/24 ore
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	< 60 kg: 75 mg/24 ore
Emtricitabina		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h
Tenofovir ^(vi)				Non raccomandato	Non raccomandato
		300 mg q24h	300 mg q48h	(300 mg q72-96h, se non vi siano alternative)	(300 mg q7d, se non vi siano alternative)
Lamivudina		300 mg q24h	150 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	100 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AD ^(iv)
Zidovudina		300 mg bid	Non è necessario l'adeguamento della dose	100 mg tid	100 mg tid
Stavudina < 60 kg		30 mg bid	15 mg bid	15 mg q24h	15 mg q24h AD ^(iv)
Stavudina > 60 kg		40 mg bid	20 mg bid	20 mg q24h	20 mg q24h AD ^(iv)
Abacavir		300 mg bid	Non è necessario l'adeguamento della dose	Non è necessario l'adeguamento della dose	Non è necessario l'adeguamento della dose
Abacavir/lamivudina					
Zidovudina/lamivudina					
Zidovudina/lamivudina/abacavir					
Emtricitabina/tenofovir		q24h	q48h		Utilizzare i singoli farmaci
NNRTIs					
Nevirapina		200 mg bid		Non è necessario l'adeguamento della dose	
Efavirenz		600 mg q24h		Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)	
Etravirina		200 mg bid		Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)	

	eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)			Dialisi
	≥ 50	30-49	10-29	
PI				
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)
Darunavir/ritonavir	800/100 mg q24h			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg q24h			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v,vi)
Saquinavir/ritonavir	1000/100 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)
Tipranavir/ritonavir	500/200 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v)
Altre ART				
Raltegravir	400 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose ^(v) (dose AD ^(iv))
Maraviroc: somministrato senza inibitori del CYP3A4 ^(vii)	300 mg bid			Non è necessario l'adeguamento della dose
Maraviroc: somministrato con inibitori del CYP3A4 ^(viii)				si eGFR < 80 mL/min è necessaria una riduzione del dosaggio ^(viii)

- i eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato, attraverso la formula MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease")
- ii Riduzione di dose se co-somministrato con TDF
- iii Dose da carico di 150 mg
- iv AD: dopo dialisi
- v Pochi dati sono disponibili in pazienti con danno renale; le analisi farmacocinetiche indicano che non è necessario un aggiustamento della dose
- vi Associato con nefrotossicità, valutare un PI alternativo se CKD preesistente
- vii Associato con nefrotossicità, valutare una ART alternativa se CKD preesistente
- viii Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per le specifiche raccomandazioni, usare con attenzione se eGFR < 30 mL/min

Indicazioni e test per la tubulopatia renale prossimale (PRT)

Indicazioni all'esecuzione di test per la tubulopatia renale prossimale	Test per tubulopatia renale prossimale ^(iv) , compresi	Considerare l'interruzione di Tenofovir se:
<ul style="list-style-type: none"> • declino progressivo di eGFR ⁽ⁱ⁾ e eGFR < 90 senza nessun'altra spiegazione e/o • ipofosfatemia confermata ⁽ⁱⁱ⁾ e/o • aumento confermato di UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • insufficienza renale sebbene stabile (eGFR < 60) 	<ul style="list-style-type: none"> • proteinuria tubulare ^(v) • fosfatemia e fosfaturia ^(vi) • glicemia e glicosuria • bicarbonati sierici e pH urinario ^(vii) • uricemia ed escrezione urinaria di acidi urici ^(viii) • potassiemia e potassuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulopatia prossimale confermata senza nessun'altra causa

i eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato, attraverso la formula MDRD ("Modification of Diet in Renal Disease")

ii Fosfatemia < 0,8 mmol/L, o a seconda dei valori del laboratorio locale; valutare la presenza di malattia ossea di origine renale, soprattutto se vi è un'elevazione della fosfatasi alcalina dal baseline: misurate fosfatemia e livelli di 25(OH) vitamina D

iii UP/C nelle urine: ratio tra proteine urinarie/creatinina in mg/mmol, misura il livello totale di proteine di origine glomerulare o tubulare. L'esame delle urine tramite strisce reattive individua principalmente albuminuria come marker di danno glomerulare ed è inadeguato a diagnosticare una malattia tubulare.

iv Non è noto quali siano i test che possano discriminare la tossicità renale da tenofovir. La tubulopatia prossimale è caratterizzata da ipofosfatemia, ipocaliemia, ipouricemia, acidosi renale, glicosuria con normale glicemia. Si possono associare insufficienza renale, proteinuria e poliuria. Frequentemente sono presenti solo alcune di queste alterazioni.

v I test per la proteinuria di origine tubulare includono proteina legante retinolo, a1- o b2 - microglobulinuria, cistatina C, amminoaciduria

vi Misurata come l'escrezione frazionata di fosfati (FE_{Phos}): $(PO4_{(urine)} / PO4_{(sierio)}) / (Creatinina_{(urine)} / Creatinina_{(sierio)})$ in un campione di urine raccolte al mattino a digiuno. Anormale > 0,2 (> 0,1 con fosfatemia < 0,8 mmol/l).

vii Bicarbonati sierici < 21 mmol/l e pH urinario > 5,5 sono suggestivi di acidosi renale di origine tubulare

viii Escrezione frazionata di acido urico ($FE_{AcidoUrico}$): $(AcidoUrico_{(urine)} / AcidoUrico_{(sierio)}) / (Creatinina_{(urine)} / Creatinina_{(sierio)})$ in un campione di urine raccolte al mattino a digiuno; anormale > 0,1

Dosaggi di antiretrovirali raccomandati in pazienti con insufficienza epatica

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

Abacavir	Score Child-Pugh 5–6: 200 mg BID (usare la soluzione orale)
	Score Child-Pugh > 6: Controindicata
Didanosina	Controindicata
	Se utilizzata, non aggiustamento di dosaggio
Emtricitabina	Non aggiustamento di dosaggio
Lamivudina	Non aggiustamento di dosaggio
Stavudina	Controindicata
	Se utilizzata, non aggiustamento di dosaggio
Tenofovir	Non aggiustamento di dosaggio
Emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF)	Non aggiustamento di dosaggio
Zidovudina	Riduzione della dose del 50% o raddoppiare l'intervallo tra le dosi

Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa

Delavirdina	Nessuna raccomandazione sul dosaggio: usare con cautela in pazienti con danno epatico
Efavirenz	Nessuna raccomandazione sul dosaggio: usare con cautela in pazienti con danno epatico
Efavirenz (EFV) + emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF)	
Etravirina	Score Child-Pugh < 10: non aggiustamento di dosaggio
	Score Child-Pugh > 9: nessuna raccomandazione sul dosaggio
Nevirapina	Score Child-Pugh > 6: contraindicato

Inibitori della proteasi

Atazanavir	Score Child-Pugh 7–9: 300 mg una volta al giorno
	Score Child-Pugh > 9: non raccomandato
	Il boosting con ritonavir non è raccomandato in pazienti con danno epatico (score Child-Pugh > 7)
Darunavir	Danno epatico da lieve a moderato: non aggiustamento di dose
	Danno epatico grave: non raccomandato
Fosamprenavir	Solo pazienti naive ai PI:
	Score Child-Pugh 5–9: 700 mg bid
	Score Child-Pugh 10-15: 350 mg bid
	Pazienti PI-experienced
	Score Child-Pugh 5-6: 700 mg BID + RTV 100 mg QD
	Score Child-Pugh 7–9: 450 mg BID + RTV 100 mg QD
	Score Child-Pugh 10-15: 300 mg BID + RTV 100 mg QD
Indinavir	Insufficienza epatica da lieve a moderata: 600 mg tid
Lopinavir/ritonavir	Nessuna raccomandazione sul dosaggio; usare con cautela in pazienti con danno epatico
Nelfinavir	Danno epatico lieve: non aggiustamento di dose
	Danno epatico da moderato a grave: non raccomandato
Ritonavir	Fare riferimento alle raccomandazioni per il PI principale
Saquinavir	Danno epatico da lieve a moderato: usare con cautela
	Danno epatico grave: controindicato
Tipranavir	Score Child-Pugh < 7: usare con cautela
	Score Child-Pugh > 6: controindicato

Inibitore di fusione

Enfuvirtide	Non aggiustamento di dosaggio
--------------------	-------------------------------

Antagonisti del CCR5

Maraviroc	Nessuna raccomandazione sul dosaggio Le concentrazioni saranno probabilmente aumentate in pazienti con insufficienza epatica
------------------	--

Inibitore dell'integrasi

Raltegravir	Insufficienza epatica da lieve a moderata: non aggiustamento di dosaggio Insufficienza epatica grave: non raccomandato
--------------------	---

Note: La disfunzione epatica è un buon indicatore per la Therapeutic Drug Monitoring (TDM), come esperienza clinica con questi aggiustamenti posologici è molto limitata

Diagnosi e gestione della sindrome epatorenale (HRS)

Diagnosi	<p>Considerare HSR in un paziente con cirrosi ed ascite e con valori di creatinina >1,5 mg/dL. Si tratta di una diagnosi di esclusione - prima di fare la diagnosi, le seguenti devono essere escluse e trattate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsi (il paziente necessita di effettuare colture multiple) • Deplezione di volume (emorragia, diarrea, poliuria) • Uso di vasodilatatori • Insufficienza renale (sedimento urinario; ecografia renale) <p>I diuretici devono essere interrotti e il volume intravascolare espanso con albumina i.v. Se la disfunzione renale persiste nonostante quanto sopra, diagnosi di HSR</p>		
Terapia raccomandata	<p>Trapianto epatico (la priorità dipende dal MELD score) Se il paziente è in lista di trapianto, il MELD score deve essere aggiornato quotidianamente e comunicato al centro trapianti</p>		
Alternativa (terapia di passaggio)	Vasocostrittori	Octreotide	<p>100-200 mcg sottocute tid → Obiettivo è aumentare la pressione media arteriosa di 15 mm HG</p>
		+ Midodrine	5-15 mg per via orale tid
		o Terlipressin ⁽ⁱ⁾	0,5-2,0 mg endovena ogni 4-6 ore
	e albumina endovenosa (entrambe per almeno 7 giorni)		50-100 g endovena qd

Farmaci antimalarici e ART

Le frecce: indicano gli effetti dei farmaci antiretrovirali nei confronti dei farmaci antimalarici/ principali metaboliti

In verde: interazione clinica significativa non attesa

In giallo: interazione possibile (considerare trattamento prima del viaggio e TDM)

In rosso: interazione clinicamente rilevante, non usare o usare con attenzione

Antimalarico	Indicazioni ⁽ⁱ⁾	NNRTI	PI
Mefloquine (M) CYP 3A4	P/T	↓	↑ M può ridurre PI (RTV circa al 35%)
Artemisinine (A) ⁽ⁱⁱ⁾ CYP 2B6, 3A4, 2C19	T	↑↓ Aumento di A (EFV) o dei metaboliti principali (NVP)	↑ Aumento di A (EFV): monitoraggio della tossicità (fegato)
Lumefantrina (L) CYP 3A4	T	↓	↑ LPV aumenta L 2-3 volte
Atovaquone (A) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Proguanil ^(iv) CYP 2C19	P/T	→	↓ RTV/ATV/LPV riducono A: considerare un aumento della dose
Doxycycline	P	→	→
Chloroquine CYP 3A4, 2D6	T	→	→
Quinine (Q) CYP 3A4, 2D6	T	↓ Considerare un aumento della dose	↑ RTV aumenta Q 4 volte: considerare riduzione della dose, monitorare la tossicità (tinnito)
Primaquine CYP 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	NA	NA

i P: usare come profilassi, T: usare come trattamento

ii A ed i suoi principali metaboliti, diidroartemisinine, sono composti attivi

iii A aumenta i livelli di AZT del 35 %

iv La sinergia con A è correlata a P, non ai suoi metaboliti; quindi presumibilmente non netti effetti di induzione/inibizione

Dipendenza da farmaci e tossicodipendenza

Caratteristiche dei farmaci usati come terapia sostitutiva degli oppiacei (OST)

Caratteristica	Metadone	Buprenorfina
Dose necessaria per evitare i sintomi da astinenza secondo il grado di dipendenza da oppiacei	Relazione lineare (da 10-300 mg al giorno)	Relazione lineare per soggetti con dipendenza unicamente da basse dosi di oppiacei- effetto di tenuta (dose massima giornaliera 24 mg)
Interazioni con ARV	<p>Le concentrazioni plasmatiche di metadone vengono ridotte se assunte assieme agli NNRTI o ai PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP & EFV: ↓ 40-50% • ETV: ↓ < 10% • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 10-25% • ATV, IDV: ↓ < 10% 	<p>Le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina (B) e del metabolita attivo norbuprenorfina (N) vengono ridotte con la concomitante assunzione di NNRTI e aumentate con alcuni PI</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP & EFV: ↓ fino al 50% (B) e fino al 70% (N) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • LPV/r: ↑ < 10% (B&N) • Attenzione: B riduce ATV, non usare senza r
	Attenzione: Sintomi di astinenza se combinato con ARV che diminuiscono la concentrazione plasmatica e rischio di tossicità farmacologica se tali ARV vengono interrotti - all'opposto se gli ARV aumentano la concentrazione plasmatica	
Rischio di overdose	Sì	No se è usato in coformulazione con naloxone
Causa allungamento del QT all'ECG	Sì (relazione dose-risposta) ⁽ⁱ⁾	No
Rischio di costipazione	Alto	Alto
Modo di somministrazione	Compresse o sciroppo	Compresse sublinguali
Rischio di ulteriore compromissione in soggetti con insufficienza epatica esistente	Sì	Sì

i L'ECG è raccomandato per dosi giornaliere di metadone superiori a 50 mg; particolare cautela con l'utilizzo concomitante di altri farmaci noti per causare l'allungamento del QT (ad es. alcuni PI come SQV/r così come albuterolo, amiodarone, amitriptilina, astemizolo, cloroquina, clomipramina e moxifloxacina).

Gestione della iperlattacidemia e gestione dell'acidosi lattica

Fattori di rischio	Prevenzione / Diagnosi	Sintomi
<ul style="list-style-type: none"> • Uso di ddl > d4T > ZDV • Coinfezione con HCV/HBV • Uso di ribavirina • Epatopatia • Bassa conta dei CD4 • Gravidanza • Genere femminile • Obesità 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitate la combinazione d4T + ddl • Il monitoraggio routinario dei livelli sierici di lattato non è raccomandato - non predice il rischio di acidosi lattica. • La misurazione dei livelli sierici di lattato, bicarbonati e l'esecuzione di emogasanalisi (con pH) sono indicati in caso di sintomi suggestivi di iperlattacidemia • Stretto controllo dei sintomi se più di un fattore di rischio 	<ul style="list-style-type: none"> • Iperlattacidemia: nausea immotivata, dolore addominale, epatomegalia, ALT e/o AST elevate, perdita di peso • Acidemia: astenia, dispnea, aritmie • Sindrome tipo Guillain-Barré

Gestione

Lattato sierico (mmol/L)	Sintomi	Intervento
> 5 ⁽ⁱ⁾	Sì/No	<ul style="list-style-type: none"> • Ripetete il test in condizioni standard per conferma e per ottenere pH arterioso e livello dei bicarbonati ⁽ⁱ⁾ • Se confermato escludete altre cause <ul style="list-style-type: none"> - pH arterioso ↓ e/o bicarbonati ↓ ⁽ⁱ⁾: Interrompete gli NRTIs - pH arterioso e/o bicarbonati normali: Considerate una modifica degli NRTIs verso quelli a minor rischio e monitorate con cautela gli effetti collaterali O interrompete gli NRTIs
2-5	Sì	Escludete altre cause; se nessuna individuata: monitorate con cautela O considerate una modifica degli NRTIs verso quelli a minor rischio O interrompete gli NRTIs
2-5	No	Ripetete il test Se confermato, osservate con attenzione
< 2		Nessuno

Gestione dell'acidosi lattica (indipendentemente dai livelli sierici di lattato)

Ricoverate il paziente. Interrompete gli NRTIs. Somministrate liquidi per via endovenosa. Supplementi vitaminici possono essere utilizzati (vitamine del complesso B 4 ml bid, riboflavina 20 mg bid, tiamina 100 mg bid; L-carnitina 1000 mg bid), sebbene il beneficio non sia provato.

ⁱ L'acidosi lattica è una condizione rara ma potenzialmente mortale di solito sintomatica; alto è il rischio se lattato sierico > 5 e soprattutto > 10 mmol/L.

Scala IADL (Attività strumentali della vita quotidiana)

A. Capacità di usare il telefono		
1. Utilizza il telefono di propria iniziativa; cerca e compone numeri, ecc		1
2. Compone alcuni numeri noti		1
3. Risponde al telefono, ma non compone il numero		1
4. Non usa il telefono del tutto		0
B. Shopping		
1. Gestisce gli acquisti di cui ha bisogno in maniera autonoma		1
2. Effettua in modo autonoma piccoli acquisti		0
3. Necessita di accompagnamento per ogni tipo di acquisto		0
4. Completamente inabile ad effettuare acquisti		0
C. Cucinare		
1. Programma, prepara e serve pasti adeguati in maniera autonoma		1
2. Prepara pasti adeguati se fornito degli ingredienti		0
3. Riscalda e serve i pasti preparati o prepara i pasti, ma non mantiene una dieta adeguata		0
4. Necessita di avere piatti pronti e serviti		0
D. Pulizie domestiche		
1. Gestisce la casa da solo o con aiuto occasionale (ad es. aiuto per il lavoro domestico "pesante")		1
2. Esegue compiti quotidiani semplici come lavare i piatti, rifare il letto		1
3. Gestisce la casa da solo, ma non riesce a mantenere un livello accettabile di pulizia		1
4. Ha bisogno di aiuto per tutte le attività di manutenzione della casa		1
5. Non partecipa a nessuna attività di manutenzione		0
E. Fare il bucato		
1. Gestisce completamente la biancheria personale		1
2. Lava piccole cose; risciacqua i calzini ecc		1
3. Tutto il bucato deve essere lavato da altri		0
F. Modalità di trasporto		
1. Viaggia in maniera autonoma sui mezzi pubblici o guida la sua macchina		1
2. Organizza i propri viaggi in taxi, ma non usa i trasporti pubblici		1
3. Viaggia sui mezzi pubblici quando assistito o accompagnato da un'altra persona		1
4. Viaggia solo in taxi o in macchina con l'assistenza di un'altra persona		0
5. Non viaggia affatto		0

G. Responsabilità riguardo le proprie medicine		
1.	Riesce ad assumere farmaci in dosi corrette al momento giusto	1
2.	Assume responsabilmente i farmaci se sono preparati in anticipo in dosi separate	0
3.	Non è in grado di gestire i propri farmaci	0
H. Capacità di gestire le finanze		
1.	Gestisce indipendentemente questioni finanziarie (bilanci, scrive assegni, paga l'affitto e bollette, va in banca), raccoglie e tiene traccia del reddito	1
2.	Gestisce giorno per giorno gli acquisti, ma ha bisogno di aiuto con la banca, con gli acquisti importanti, ecc	1
3.	Incapace di gestire il denaro	0

Fonte: Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.

Ulteriori domande sulla performance lavorativa

I.	Non è in grado di gestire alcuni aspetti del lavoro precedente (non a causa di sintomi clinici)	0
L.	Riduzione di efficienza o di produttività; o maggiori errori o difficoltà a soddisfare le aspettative; o maggior sforzo per eseguire le stesse attività	0

Segnare il punteggio (TOTALE): Se il paziente riceve un punteggio pari a 0 in almeno due delle valutazioni di cui sopra (A-L), allora lui/lei deve essere considerato funzionalmente compromesso

Fonte: Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. [Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders](#). Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Gestione dei pazienti HIV con cirrosi epatica

Gestione della ipervolemia iponatriemica	Strategia di gestione della encefalopatia epatica (HE)	
<ol style="list-style-type: none"> 1 Restrizioni di liquidia 1000-1500 mL/die 2 Se la restrizione idrica non è efficace, bisogna usare tolvaptan orale; dovrebbe essere iniziato in regime ospedaliero alla dose di 15 mg/die. Questa dose deve essere somministrata per i primi giorni e poi deve essere aumentata a 30 e 60 mg/die fino al raggiungimento di valori normali di sodio sierico 3 Le concentrazioni di sodio nel siero devono essere attentamente monitorate, particolarmente nei primi giorni di trattamento e ogni volta che la dose del farmaco è aumentata o si verificano dei cambiamenti nello stato clinico del paziente 4 Il rapido aumento della concentrazione di sodio nel siero (maggiore di 8 mmol/die) deve essere evitato per prevenire la potenziale insorgenza di sindrome da demielinizzazione osmotica 5 I pazienti possono essere dimessi dopo che i livelli sierici di sodio sierico sono stabili e non sono necessari ulteriori aumenti di dose del farmaco 6 Il trattamento con farmaci che siano potenti inibitori o induttori del CYP3A devono essere evitati 7 La durata del trattamento con tolvapan non è nota come la sua efficacia e sicurezza che sono state valutate in studi a breve termine (1mese) 	Gestione generale	Identificare e trattare i fattori scatenanti (emorragia GI, infezione, insufficienza prerenale, costipazione, uso di sedativi) Nella grave HE deve essere considerata la restrizione di proteine a breve termine (< 72h)
	Terapia specifica	Clisteri di lattulosio (300 cm ³ in 1 L d'acqua) per pazienti che non riescono ad assumerlo per via orale oppure 30 cm ³ di lattulosio per via orale ogni 1-2 ore fino all'evacuazione intestinale, quindi adeguare il dosaggio che determinerà 2-3 evacuazioni di feci formate al giorno (di solito 15-30 cm ³ per via orale bid) Il lattulosio deve essere interrotto una volta che i fattori scatenanti sono stati risolti

Strategie di gestione nell'ascite non complicata

Gestione generale	<ul style="list-style-type: none"> • Trattare l'ascite quando le altre complicanze sono state trattate • Evitare NSAIDs • Profilassi con norfloxacina (400 mg per via orale qd) in pazienti con 1) livello di proteine < 1,5 gr/dL nel liquido ascitico, 2) funzionalità renale danneggiata (livelli sierici di creatinina 1,2 mg/dL, azotemia 25 mg/dL, 3) Livelli di sodio sierico 130 mEq/L, o 4) danno epatico grave (score Child-Pugh 9 punti con livelli di bilirubina sierica 3 mg/dL)
Gestione specifica	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizione di sale 1-2 gr/die • Liberalizzare se la restrizione determina un ridotto introito di cibo • Paracentesi di un grande volume come terapia iniziale solo in pazienti con ascite tesa • Somministrazione di albumina endovena (6-8 g/L di ascite rimossa)
Follow-up e obiettivi	<ul style="list-style-type: none"> • La regolazione del dosaggio del diuretico deve essere effettuata ogni 4-7 gg • Durante l'adeguamento di dosaggio i pazienti devono essere pesati almeno settimanalmente e l'azotemia, creatininemia e gli elettroliti devono essere monitorati ogni 1-2 settimane • Il dosaggio del diuretico deve essere raddoppiato se: Perdita di peso < 2kg alla settimana ed azotemia, creatininemia ed elettroliti stabili • Dimezzare il dosaggio dei diuretici o interrompere se: Perdita di peso ≥ 0,5 kg/die o se sono presenti valori anormali di azotemia, creatininemia o elettroliti • Dosaggio massimo di diuretici: spironolattone 400 mg qd e furosemide 160 mg qd)

Diagnosi e gestione delle peritoniti batteriche spontanee (SBP)

Diagnosi	Considerare SBP ed eseguire una paracentesi diagnostica se: <ul style="list-style-type: none">- Sintomi (dolore addominale, febbre, sudorazioni)- Il paziente è in pronto soccorso o ricoverato- Funzione renale in peggioramento o encefalopatia SBP se nel liquido ascitico la conta dei PMN è > 250 cellule/ μ L (se il liquido è striato di sangue, sottrarre 1PMN per 250 gr/ μ L)
Gestione generale	Evitare paracentesi terapeutiche durante infezioni acute Albumina endovena (1 gr/kg di peso corporeo) se azotemia > 30 mg/dL, creatininemia > 1 mg/dL, bilirubina > 4 mg/dL, Ripetere al giorno 3 se persiste danno renale Evitare gli aminoglicosidi
Gestione specifica	Cefotaxime (2 gr ev ogni 12 ore) oppure Ceftriaxone (2 g ogni 24 ore) oppure Ampicillina-sulbactam (2 gr/1gr ev ogni 6 ore)
Follow-up (monitoraggio)	Continuare la terapia per 7 giorni Ripetere paracentesi diagnostica al giorno 2 Se la conta di PMN nel liquido ascitico diminuisce almeno del 25% al giorno 2, la terapia endovenosa può essere passata a terapia orale (un chinolonico come ciprofloxacina o levofloxacina 250 mg per via orale bid) fino a completare 7 giorni di terapia

Bibliografia

Bibliografia essenziale per approfondimento

L'inizio di una ART

- The HIV-CAUSAL Collaboration Ann Intern Med. 2011;154:509-515
- Severe et al. N Engl J Med 2010;363:257-65

Neoplasie - metodi di screening

- Chin-Hong PV et al. Clin Infect Dis 2002;35:1127-1134.
- Lam JM et al. AIDS 2011, 25 (5): 635-642
- Sigel K, et al. Curr HIV/AIDS Rep. 2011 Sep;8(3):142-52.

Interventi per modificare lo stile di vita

- Sezione di Linee Guida della Società Europea di Cardiologia www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines
- U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009 Apr 21;150(8):551-5.
- Graham I, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). Linee Guida Europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: testo completo Quarta Joint Task Force della Società Europea di Cardiologia e di altre società sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (costituita da rappresentanti di nove associazioni e da esperti invitati). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- Fields-Gardner C and Campa A; J Am Diet Assoc. 2010 Jul;110(7):1105-19.
- Seagle HM et al. J Am Diet Assoc. 2009 Feb;109(2):330-46.

Prevenzione della CVD

- PILL Collaborative Group. PLoS ONE May 2011; 6(5):e19857
- Friis-Møller et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Oct;17(5):491-501.
- Nilsson. N Engl J Med 2010 Apr 29;362(17):1628-30

Ipertensione: diagnosi e gestione

- Sever P. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006 Jun;7(2):61-3.
- Lima et al. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):229-32.
- Worm et al. Diabetes Care. 2009 Mar;32(3):474-80
- NICE clinical guideline 127 – Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127

Diabete di tipo 2: diagnosi e gestione

- www.easd.org
- www.who.int/diabetes/publications

Dislipidemia: gestione

- Aberg. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009 Mar;38(1):207-22.
- Ray. Cardiol Rev. 2009 Jan-Feb;17(1):44-7.
- Kotler. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Task Force per la gestione della dislipidemia della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) Autori: Membri della Task Force. European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818 (doi:10.1093/eurheart/ehr158).
- Gestione di osteoporosi e deficit di vitamina D.
- Womack JA et al. PLoS One. 2011 Feb 16;6(2):e17217.
- Overton ET and Yin MT. Curr Infect Dis Rep. 2011 Feb;13(1):83-93.
- McComsey GA et al. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937-46. Review.
- Arora S et al. J Curr Osteoporos Rep. 2010 Dec;8(4):219-26. Review.

Depressione: diagnosi e gestione

- Pence BW et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44:159.
- Mann JJ. N Engl J Med 2005; 353:1819.
- Mitchell AJ. Lancet 2006; 367:2041.
- NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
- Thompson A et al. Clin Infect Dis 2006; 42:1305.

Epatopatia

- Cárdenas and Ginès. Gut 2011;60:412-421
- Jelic & Sotiropoulos. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59-v64, 2010
- Dong and Saab. Gastroenterology & Hepatology. March 2009; 5(3):191-197

Iperlattacidemia: diagnosi, prevenzione e gestione

- Van Griensven. Clin Inf Dis. 2007 Aug 15;45(4):514-7.
- Stead et al. Antivir Ther. 2008;13(7):937-43.
- Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 2003 Aug;79(4):340-3.

Screening per la tossicità renale da tenofovir

- Alsaukas et al. Expert Opin. Pharmacother. 2011 12(5):691-704
- James et al. Lancet 2010; 375:1296-309
- Mocroft et al. AIDS 2010, Jul 17;24(11):1667-78

Lipodistrofia: prevenzione e gestione

- Calmy et al. Antivir Ther. 2009;14(2):165-79.
- Wohl et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 49 Suppl 2:S93-S100.
- Guaraldi et al. AIDS 2011, Jan 2;25(1):1-12

Deficit neurocognitivi: diagnosi e gestione

- Heaton et al. Neurology 2010; 75:2087
- Samioni et al. AIDS 2010, 24:1243-1250
- McArthur and Brew. AIDS 2010, 24:1367-1370
- Schouten et al. AIDS 2011, 25:561-575
- Letendre et al. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 8:169-183

Dipendenza da farmaci e tossicodipendenza

- Strang et al. BMJ 2010;341:c4851
- Metha et al. J Infect Dis 2011 Mar 1;203(5):587-94
- Wedam et al. Arch Intern Med. 2007;167(22):2469-2475

Disfunzioni sessuali

- Hatzimouratidis K et al. European Association of Urology. Eur Urol. 2010;57:804–14. (Collegamento a www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/Trans/2010_Guidelines_on_Male_Sexual_Dysfunction.pdf)
- Montorsi F et al. J Sex Med. 2010;7:3572-3588. (Collegamento a www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491)
- Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med. 2008;9:681-720. (Collegamento a www.bhiva.org/documents/Guidelines/Sexual%20health/Sexual-reproductive-health.pdf)

Conflitti di interesse

I seguenti membri del gruppo di esperti non hanno conflitti di interesse da riportare:

- Sanjay Bhagani
- Mark Bower
- Raffaele Bruno
- Nathan Clumeck
- Simon Collins
- Juliet Compston
- Antonella d'Arminio Monforte
- Stéphane De Wit
- Nikos Dedes
- Christoph Fux
- Jose Gatell
- Giovanni Guaraldi
- Maxime Journiac
- Karine Lacombe
- Jens D. Lundgren
- Esteban Martinez
- Socrates Papapoulos
- Lars Peters
- Neil Poulter
- Anton Pozniak
- Massimo Puoti
- François Raffi
- Vicente Soriano
- Cristina Tural
- Alessandra Vigano
- Alan Winston

I seguenti membri del gruppo di esperti hanno segnalato che ricevono un supporto:

- Jose Arribas
- Manuel Battegay
- Georg Behrens
- Paola Cinque
- Gilbert Deray
- Renaud du Pasquier
- Diego García
- Anna Maria Geretti
- Christine Katlama
- Patrick Mallon
- Stefan Mauss
- Peter Reiss
- Jürgen Rockstroh
- Ian Williams

Dichiarazioni di conflitti di interesse forniti dai membri del gruppo sono disponibili per consultazione su richiesta a info@eacsparis.org



EACS

European AIDS Clinical Society

Hôpital Pitié-Salpêtrière
Pavillon Laveran
47, boulevard de l'hôpital
75651 - Paris Cedex 13
T. 33 1 44 24 17 96 - F. 33 1 53 61 13 97

E-mail: info@eacsparis.org
www.europeanidsclinicalociety.org

Le Linee Guida EACS sono scaricabili
gratuitamente dal sito
www.europeanidsclinicalociety.org.
La dichiarazione di potenziali conflitti di
interesse della lista dei membri si può trovare
sullo stesso sito.

Versione italiana

Traduttrice: Dott.ssa Chiara Dentone
Revisore: Dott.ssa Antonella d'Arminio Monforte