



**In collaborazione con:**



*Ministero della Salute*

**Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario**

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

Edizione 2017

## INTRODUZIONE

### *Premesse*

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

### *Obiettivi e definizione del target*

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

### *Metodologia*

Rispetto agli anni precedenti l'edizione 2017 nasce in un contesto legislativo differente. Infatti il 1° aprile è entrata in vigore la legge 8 marzo 2017 n. 24 dal titolo "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". Nel testo normativo, oltre a moltissimi spunti di riflessione per i professionisti che operano nel settore sanitario, emerge il diritto alla sicurezza delle cure (articolo 32 della Costituzione). Nell'articolo 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle Linee Guida", al comma 3 viene indicato che le Linee Guida e gli aggiornamenti delle stesse debbano essere integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

Anche per soddisfare questa esigenza normativa, il Gruppo di lavoro ha deciso di adottare un sistema di valutazione condiviso e univoco basato sul Modello P.I.C.O (Popolazione target, Intervento, Confronto e *Outcome*), mutuato dal sistema GRADE.

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

In questa prima edizione il metodo è stato il seguente:

#### *1) Modalità di definizione dei quesiti*

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

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

#### *2) Identificazione e valutazione delle evidenze scientifiche*

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

a) Database: PubMed-Medline, Cochrane Library;

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

Gli studi identificati sono stati valutati in modo critico, in particolare analizzando il disegno, la potenza, la rappresentatività in termini di popolazione, gli obiettivi primari e secondari, la durata, i criteri di superiorità, non-inferiorità ed equivalenza, la metodologia e l'analisi statistica dei dati. Sono state anche considerate informazioni redatte in sede di *safety report* da parte di Autorità regolatorie (FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicine Agency, AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco).

### 3) Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

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

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

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

### Metodologia del processo di consenso per tutti i gruppi di lavoro

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

### Piano di aggiornamento dell'opera

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

### Dichiarazione dei conflitti d'interesse

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

## *Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni*

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

## *Principali abbreviazioni utilizzate nell'opera*

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

## **HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL**

### **Responsabili Istituzionali**

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

### **Coordinatori**

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

### **Comitato Esecutivo**

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

### **Coordinamento Editoriale**

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

### **Membri**

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

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

#### **Past Members**

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

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

## PIANO DELL'OPERA

### Introduzione e Metodologia

#### Sezione 1 - I principali quesiti clinici nel paziente adulto

7 Diagnostica Virologica  
 16 Diagnostica Immunologica  
 19 Perché e Quando iniziare  
 22 Come Iniziare  
 37 Ottimizzazione  
 54 Fallimento Terapeutico  
 60 P.I.C.O questions: elenco generale

#### Sezione 2 - Aspetti peculiari di gestione del paziente e della Terapia Antiretrovirale

66 Continuità di Cura  
 69 Modelli di Gestione Assistenziale  
 71 Valutazione e Preparazione del paziente  
 74 Interruzione Terapeutica Strutturata  
 74 Aderenza  
 78 Qualità della Vita  
 81 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

#### Sezione 3 - Patologie associate all'infezione da HIV

85 Concetti di carattere generale  
 88 Malattia Cardiovascolare  
 91 Lipodistrofia  
 92 Malattia Epatica  
 94 Malattia dell'Osso  
 96 Malattia Renale  
 99 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva  
 101 Salute Sessuale e Riproduttiva

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

#### **Sezione 4 - Popolazioni cui porre attenzione**

127 Donna  
129 Gravidanza  
135 Paziente fragile, Anziano e Geriatrico  
137 Bambino e Adolescente  
141 Immigrato

#### **Sezione 5 - Questioni specifiche**

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

#### **Dichiarazione sul Conflitto di Interessi**

### **SEZIONE 1**

#### **I principali quesiti clinici nel paziente adulto**

#### **DIAGNOSTICA VIROLOGICA**

##### *1. Diagnosi di infezione cronica da HIV-1*

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

##### *2. Viremia*

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

15. Werb D, Mills EJ, Montaner JS, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:464-469.
16. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Masip M, Mangués MA. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2017:e014105.
17. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:249-269.
18. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S and Gillessen A. Drug-Drug Interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution Therapy. *Ann Pharmacother* 2015;49:796-807.
19. Kumar S, Rao P, Ravindra E and Kumar A Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015;11:343-355.
20. Valerie A. Gruber, Elinore F. McCance-Katz. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications: *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:152-160.
21. Wynn GH, Cozza KL, Zapor MJ, Wortmann GW, Armstrong SC. Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics* 2005;46:79-87.
22. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo R, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 2015, 29:1585-1592.
23. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Lifethreatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999;159:2221-2224.
24. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. *Ann Pharmacother* 2004;38:1024-1030.
25. Urbina A, Faragon J. Recreational drugs and HIV antiretrovirals. A guide to interactions for clinicians. 2014. Available at: <http://www.aidssetc.org/>.
26. Zhou J, Shaw SG, Gilleece Y. Dilated common bile duct and deranged liver function tests associated with ketamine use in two HIV-positive MSM. *J STD AIDS* 2013;24:667-669.
27. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002;36:1598-613.
28. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology* 1999;91:681-5.
29. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:977-85.
30. Kakuda TN(1), Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:25-39.
31. McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1686-1690.
32. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Exp Rev Clin Pharm* 2008;1:115-127.
33. Bilal U, Lau B, Lazo M, McCaul ME, Hutton HE, Sulkowski MS, Moore RD, Chander G. Interaction between alcohol consumption patterns, antiretroviral therapy type, and liver fibrosis in persons living with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30:200-207.
34. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey PM. Interactions between alcohol and the antiretroviral medications ritonavir or efavirenz. *J Addict Med* 2013;7:264-270.
35. Midde NM, Sinha N, Lukka PB, Meibohm B, Kumar S. Alterations in cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of elvitegravir in response to ethanol exposure in HIV-1 infected monocytic (U1) cells. *PLoS One* 2017;12(2):e0172628.
36. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland GH. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-443.
37. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:241-248.
38. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-1597.
39. Scholler-Gyure M, van den Brink W, Kakuda TN, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008;48:322-329.
40. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Vandevoorde A, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RM. The effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of methadone in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2013;54:133-140.
41. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005;19:1635-1641.
42. Tetrault J, McCance-Katz EF, Moody DE, et al. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection *J Substance Abuse Treat* 2015;51:70-74.
43. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals: I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(suppl 4): S224-S234.
44. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, et al. PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007;91:269-278.
45. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS* 2006; 20:783-784.
46. Bruce RD, Winkle P, Custodio JM, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between buprenorphine/naloxone and elvitegravir/cobicistat in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:480-484.
47. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, et al. Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: Efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism. *Am J Addict* 2014;23:137-144.

## **PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE (PrEP)**

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

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



Follow-up della persona in PrEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dopo 1 mese, ed in seguito ogni 3 mesi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test HIV Ab/Ag</li> <li>- Test di gravidanza (nelle donne che NON stiano tentando un concepimento programmato)</li> <li>- Supporto per la riduzione del rischio sessuale e iniettivo</li> <li>- Counselling per l'aderenza e valutazione degli effetti collaterali (vedi sotto)</li> <li>- Prescrizione di una nuova scorta di farmaco</li> </ul> </li> <li>• <b>Ogni 6 mesi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- determinazione della creatininemia e stima della clearance (la prima volta al 3° mese, poi ogni 6 mesi)</li> <li>- screening per IST</li> </ul> </li> <li>• <b>Ogni 12 mesi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivalutazione dei comportamenti e dell'esistenza di fattori che comportino un rischio di acquisizione dell'infezione da HIV e quindi della necessità di continuare ad assumere la PrEP.</li> </ul> </li> </ul>	[All]	[1-9]
<p>MSM: Maschi che fanno Sesso con Maschi; IST: Infezioni Sessualmente Trasmesse; PEP: profilassi post-esposizione; PrEP: Profilassi pre-esposizione; SERT: Servizi per le tossicodipendenze. <b>TGW: trans gender women</b></p>			

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

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

PRINCIPIO	AZIONE A SOSTEGNO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
L'aderenza è un elemento essenziale per il successo della PrEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adottare un atteggiamento aperto e non giudicante</li> <li>• Valutare a ogni visita la tollerabilità del regime prescritto</li> <li>• Verificare eventuali interazioni farmacologiche</li> <li>• Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita</li> <li>• Informare sul rischio di acquisizione di IST</li> </ul>	[BII]	[3]

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

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

### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

3. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Brief Report: Preventing HIV-1 Infection in Women Using Oral Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:606-8.
4. Grant RM, Lama JL, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New Engl J Med* 2010;363:2587-99.
5. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387: 53-60.
6. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015; 2237-2246.
7. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016; 28 Suppl 1:48-55.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017: Update - A clinical practice guideline, 2017 [https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPGL2017\\_CommentNotice.pdf](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPGL2017_CommentNotice.pdf) and <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2016.
10. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22(42)
11. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-resistant HIV-1 infection despite preexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; 376:501-2.
12. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76:e104-e106.
13. Marcus JL, Hurley LB, Nguyen DP, Silverberg MJ, Volk JE. Redefining Human Immunodeficiency Virus (HIV) Preexposure Prophylaxis Failures. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1768-1769.
14. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect* 2016; 93: 214-216
15. Puro V, De Carli G, Piselli P, et al. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2012;26:1581-3.
16. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 421-7.
17. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74: 112-116
18. Mabileau G, Schwarzungier M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:341.e1-12.

## PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

### *Criteri per l'offerta*

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

In generale il rischio di trasmissione di HIV in seguito ad una singola esposizione ad una fonte con infezione accertata è in media dello 0.3-0.5%. Alcune circostanze o fattori ne determinano un aumento, altre una riduzione.

In considerazione della molteplicità dei fattori – legati all'esposizione, alla fonte e all'esposto – che concorrono alla determinazione del rischio nel singolo caso (a titolo esemplificativo, per le esposizioni occupazionali, profondità della lesione, dispositivi di barriera; per le esposizioni sessuali, presenza di sangue, infezioni a trasmissione sessuale -IST, circoncisione), si raccomanda in ogni caso la valutazione di un esperto. In particolare, la probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.

In caso di paziente-fonte in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL nel plasma da almeno 6 mesi e non affetto da IST, la trasmissione di HIV per via sessuale al partner non infetto e a sua volta non affetto da IST è ritenuta altamente improbabile. I risultati pubblicati dello studio osservazionale PARTNER confermano l'assenza di casi di trasmissione in coppie sierodiscordanti che riportassero rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico, nelle quali il partner HIV positivo fosse in terapia e con carica virale inferiore alle 200 copie/mL: il limite superiore di confidenza al 95% (LSC95%) è di 0.3 per 100 anni-coppia di follow-up, di 0.71 limitatamente ai rapporti anali, e di 2.23 per i rapporti anali recettivi con eiaculazione sul totale della popolazione [2]. A questi risultati si aggiungono quelli dello studio osservazionale OPPOSITES ATTRACT che non ha identificato casi di trasmissione in coppie maschili sierodiscordanti (LSC95% di 0.62, 1.16 e 2.79, rispettivamente) [3], e i risultati finali dello studio HPTN 052 che confermano come nessuna trasmissione di HIV si sia verificata in tutto il periodo di studio da partner HIV positivi che fossero in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL [4].

In caso di esposizione occupazionale a sangue di paziente fonte con viremia non rilevabile negli ultimi mesi, la soppressione virologica riflette il livello di virus libero nel sangue periferico [5].

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

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