



Ministero della Salute

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

**“Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione
da HIV”**

Documento Complementare su Specifiche Materie

Febbraio 2008

PREFAZIONE

La Commissione Nazionale per la lotta contro AIDS (CNA), istituita con D.M. 27 novembre 2006 e successive integrazioni, propone in questa sede un documento dal titolo “Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell’infezione da HIV - Documento Complementare su Specifiche Materie”, che non ha la pretesa di essere esaustivo, ma mira a fornire indicazioni di indirizzo in merito alle conoscenze fino ad ora maturate sulla terapia dell’infezione da HIV in particolari condizioni.

Questo documento deve intendersi “ancillare” e quindi collegato al documento generale “Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell’infezione da HIV - Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti”, pubblicato in data 01/12/2007 dal Ministero della Salute. Il documento, sentiti i pareri ed i suggerimenti della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l’AIDS (CAA), è stato licenziato dalla intera CNA.

Quanto qui scritto si basa su concetti di patrimonio scientifico (derivanti da varie linee guida internazionali, nonché da ulteriori esperienze cliniche nazionali ed internazionali pubblicate su riviste “peer reviewed” e/o presentate ai maggiori congressi sull’argomento) e di patrimonio culturale-sociale. Si invita dunque chi usufruirà di questo documento a prendere visione dei documenti citati nel testo, per approfondimenti, completezza di indirizzo e/o citazioni bibliografiche.

INDICE

CAPITOLI	PAGINA
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E LIVELLO DELL'EVIDENZA	4
INFEZIONE DA HIV E TUMORI	5
INFEZIONE DA HIV ED INFEZIONI OPPORTUNISTICHE	24
INFEZIONE DA HIV E TUBERCOLOSI	53
INFEZIONE DA HIV E VIRUS EPATITICI	57
INFEZIONE DA HIV E PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE	67
INFEZIONE DA HIV E GRAVIDANZA	87
INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE PEDIATRICO	102
INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE ANZIANO	114
INFEZIONE DA HIV E DISTURBI PSICHIATRICI	118
INFEZIONE DA HIV, TOSSICODIPENDENZE E ALCOLDIPENDENZE	124
INFEZIONE DA HIV E CONDIZIONE DI DETENZIONE	133
INFEZIONE DA HIV E POPOLAZIONE IMMIGRATA	145
METODOLOGIA DI REDAZIONE E RINGRAZIAMENTI	152

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E LIVELLO DELL'EVIDENZA
--

[modificato da 1, 2]

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A	Fortemente raccomandato
B	Moderatamente consigliato
C	Opzionale o non consigliato

LIVELLO DI EVIDENZA

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

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents- DHHS panel- <http://AIDSinfo.nih.gov/>.
2. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? Bollettino di informazione sui farmaci XIII 2006 n.5:217-221.

INFEZIONE DA HIV E TUMORI

INTRODUZIONE

Nei paesi industrializzati la diffusione dell'HAART ha ridotto in modo significativo l'incidenza del sarcoma di Kaposi (SK) e dei linfomi non-Hodgkin (NHL). Il rischio è ora simile per entrambe le neoplasie ed è stimato 20-25 volte superiore a quello della popolazione generale dello stesso sesso e fascia di età. Il carcinoma invasivo della cervice è rimasto invece stabile nel tempo, con un eccesso di rischio 8-22 volte superiore a quello delle donne della popolazione generale e con il massimo rischio fra le tossicodipendenti (1-4). Abitudini sessuali ad alto rischio e carenze nei programmi di diagnosi precoce sono probabilmente le cause principali di questa eterogenea distribuzione (5-7).

I tumori, sia diagnostici che non diagnostici per AIDS rappresentano oggi una delle principali cause di morte per il soggetto con infezione da HIV. In Europa, il tasso di mortalità per tumore nei pazienti HIV-positivi ospedalizzati è aumentato dal 28% nel 2000 al 32% nel 2005. Nel 2005 la maggior parte dei decessi è stato causato da neoplasie non AIDS-definienti (8-10).

Il frequente abuso di noti carcinogeni ambientali (fumo di tabacco e/o abuso di alcol) e l'elevata associazione di HIV con altri virus oncogeni hanno ampliato lo spettro dei tumori dell'era HAART (11). Gli ultimi studi di "linkage" tra i registri HIV/AIDS e registri tumori confermano l'eccesso di rischio per il linfoma di Hodgkin (HD), per i tumori ano-genitali associati ad HPV (carcinoma della cervice e carcinoma dell'ano) ed evidenziano un eccesso di rischio per il cancro del polmone e per l'epatocarcinoma (2, 3).

L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale di tutti i tumori, con un aumento della loro aggressività biologica ed un aumento della mortalità, che correla con l'entità del deficit immunitario stesso.

La terapia dei tumori-HIV è molto complessa e deve risultare da un accordo strategico ed operativo tra oncologo medico ed infettivologo. Le decisioni terapeutiche devono richiedere sempre la valutazione dei parametri viro-immunologici della malattia da HIV, del suo stato di progressione clinica e delle sue complicanze infettive oltre che la valutazione delle condizioni generali del paziente e dello stadio della neoplasia.

La disponibilità di una terapia antiretrovirale dotata di efficacia viro-immunologica e clinica ha reso razionale la sua associazione con la terapia antitumorale (11). I progressi ottenuti in questo campo negli ultimi anni sono rilevanti e in differenti studi la combinazione di HAART e chemioterapia si è dimostrata fattibile e benefica sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine (49, 33, 56, 57, 35, 36). La associazione con la HAART, migliorando la dismielopoiesi indotta da HIV e riducendo l'incidenza delle complicanze infettive della malattia, ha consentito la somministrazione di dosi standard di chemioterapia; tuttavia è emersa una serie di nuove problematiche legate alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra le due classi di

farmaci, che rendono necessarie la stesura di linee guida nella terapia di combinazione chemioterapia ed HAART.

Il rischio neoplastico è destinato ad aumentare nel tempo per l'invecchiamento della popolazione sieropositiva e l'elevata esposizione a carcinogeni virali ed ambientali. *La prevenzione e la diagnosi precoce devono pertanto divenire una delle priorità dell'oncologia dell'era HAART.*

Prevenzione e diagnosi precoce delle neoplasie nella popolazione con infezione da HIV - In considerazione del ruolo del fumo e dell'assunzione di alcolici, quest'ultima specialmente in riferimento all'accelerazione della malattia epatica nei pazienti con co-infezioni da virus epatitici, l'interruzione del fumo e l'astinenza da alcolici rappresentano importanti strumenti di prevenzione di neoplasie (AII). Tutte le donne devono essere sottoposte a screening citologico mediante Pap-test, perché l'infezione da HIV aumenta in maniera significativa il rischio di infezione - persistenza dell'HPV e la comparsa del carcinoma della cervice (AI). Si raccomanda l'esecuzione di un Pap-test annuale, dopo che due Pap-test successivi a distanza di 6 mesi si sono rivelati negativi (AII). La presenza di lesioni citologiche indica la necessità di colposcopia con biopsia cervicale per la definizione istologica e le terapie del caso e di follow-up ravvicinato (AI). Il test per la rilevazione e genotipizzazione di HPV trova indicazione, quando lo spatolato cervico-vaginale evidenzia la presenza di cellule atipiche di incerto significato (ASCUS)(AI). L'aggiunta di un HPV test ai due Pap test iniziali permette inoltre di modulare meglio l'intervallo dei successivi esami citologici.(AII) (11). La presenza di HPV ad alto rischio indica la necessità di eseguire un Pap-test con cadenza almeno semestrale (AII). Le donne HPV negative con conta dei CD4 >500 cellule/ μ L possono essere invece sottoposte a Pap-test ogni 3-5 anni come suggerito per le donne HPV-negative della popolazione generale (AII). Tutti gli individui di entrambi i sessi devono essere sottoposti a screening per displasie anali e condilomatosi e loro trattamento (AII). La cadenza necessaria dello screening non è al momento definibile: nonostante l'infezione da HPV si verifichi anche in assenza di rapporti anali, i pazienti con rapporti anali recettivi non protetti presentano un maggiore rischio e necessitano di screening più ravvicinato (AIII), così come pazienti con condilomatosi ano-genitale o displasie anali accertate (AIII). Lo screening e la prevenzione dell'epatocarcinoma nei soggetti co-infetti con virus epatitici sono trattati nel capitolo specifico. I pazienti HIV-positivi debbono essere sistematicamente sottoposti ai programmi di screening per le altre neoplasie solide, inclusi specialmente il carcinoma mammario, le neoplasie del colon-retto ed il carcinoma della prostata, secondo le modalità previste per gli individui HIV negativi (AI). Per le altre neoplasie (come, ad es. polmone, capo-collo, melanoma e cute in generale), i programmi di screening vanno incoraggiati ma devono essere attivati nell'ambito di studi clinici controllati.

SARCOMA DI KAPOSÌ

Strategia generale

La scelta del tipo di trattamento dell'SK richiede un'attenta valutazione dell'estensione della malattia, della sua rapidità di progressione, dei sintomi prodotti e dell'obiettivo che si intende raggiungere (AII). Nei pazienti con SK deve essere evitato l'uso del cortisone, poiché numerosi studi hanno dimostrato la capacità dei glucocorticoidi di stimolare sia la proliferazione delle cellule fusate sia la replicazione e l'espressione dei geni di HHV-8 (11). Il ruolo diretto e indiretto di HIV (immunodeficienza-mediato) nella patogenesi della neoplasia e la disponibilità dell'HAART rendono ora imperativa l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale in tutti i pazienti con SK per giungere alla soppressione massima della replicazione di HIV (AII).

Terapia sistemica

HAART come terapia antitumorale. I risultati degli studi prospettici in cui l'HAART viene somministrata come terapia "antineoplastica" primaria in pazienti con malattia in I-III stadio, evidenziano un tasso di remissioni obiettive del 66-86%, con un tasso di remissioni complete che si aggira intorno al 35%. Il tempo mediano per ottenere una risposta è in genere compreso tra 2 e 4 mesi e nella maggior parte dei casi la risposta antineoplastica si correla con il recupero immunologico del paziente e lo stadio iniziale T₀ di malattia (11-15). Inoltre, studi condotti su modelli sperimentali in vitro ed in vivo sul topo atimico hanno dimostrato che l'HAART ed in particolare gli inibitori delle proteasi, sono dotati di attività antitumorale diretta. (16-18) Studi prospettici non hanno tuttavia documentato una differente riduzione dell'incidenza dell'SK nei pazienti trattati con IP o NNRTI (58, 59). L'efficacia "antineoplastica" di regimi antiretrovirali comprendente IP *versus* regimi comprendenti NNRTI, potrà essere chiarita definitivamente solo con uno studio randomizzato.

Chemioterapia. Essa viene riservata ai pazienti con malattia rapidamente progressiva, malattia viscerale sintomatica, localizzazione polmonare e/o cospicuo linfedema (AII). Trova inoltre indicazione nei pazienti che presentano progressione dell'SK durante HAART. Numerosi chemioterapici usati singolarmente dimostrano attività nell'SK. Essi comprendono: adriamicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, bleomicina, taxolo, taxotere e consentono di ottenere risposte obiettive variabili dal 30 al 70%, in gran parte remissioni parziali. Le antracicline liposomiali (L) ed in particolare adriamicina-L rappresentano attualmente la chemioterapia di prima linea nel Kaposi in stadio avanzato di malattia (11).

Combinazione HAART-Chemioterapia. Le risposte obiettive migliori ottenute sono comprese nel range del 76-82% con HAART ed adriamicina-L, con risposte complete del 26-40%, di durata superiore all'anno. La tossicità principale dose-limitante rimane ancora la leucopenia, ma di entità apparentemente inferiore rispetto ai controlli storici dell'era pre-HAART, trattati con sola chemioterapia. Le altre tossicità dell'associazione chemioterapia-HAART sono costituite da epatotossicità (8-22%), in genere lieve-moderata, e da cardiotoxicità (7%), rilevata all'ecocardiogramma in soggetti completamente asintomatici. La neuropatia periferica ha una prevalenza simile (circa 13%) a quella ottenuta con la sola chemioterapia, ma nell'associazione con gli antiretrovirali essa in genere è più grave e di maggiore durata. Infine, il recupero immunologico indotto dalla terapia antiretrovirale non viene compromesso dall'immunodepressione della chemioterapia (19-21). Nella terapia di salvataggio, l'associazione del taxolo con l'HAART fornisce uno spettro di tossicità qualitativamente e quantitativamente sovrapponibile a quello della monochemioterapia con taxolo. Il tasso di risposta è simile fra i pazienti trattati con taxolo-HAART rispetto a quelli trattati con solo taxolo, ma il tempo mediano alla progressione (superiore all'anno) e la sopravvivenza globale (superiore ai due anni), sono significativamente migliori nei pazienti trattati con entrambi (22). La strategia terapeutica che comprende una terapia d'induzione con chemioterapia ed HAART seguita da una terapia di mantenimento con sola HAART, ha la potenzialità di guarire il Kaposi in fase rapido-proliferante e/o in stadio avanzato di malattia. Uno studio di fase II ha dimostrato che dopo citoreduzione da chemioterapia, l'HAART di mantenimento è in grado di indurre remissioni cliniche complete nel 45% dei pazienti. A 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia e cancro-specifica sono del 98% e del 100%, in tutti gli stadi di malattia (23-25).

Sindrome da immunoricostruzione. I pazienti *naive* per HAART che iniziano la terapia antiretrovirale come unica terapia del Kaposi, possono manifestare nei primi mesi di trattamento una sindrome da immunoricostruzione (IRIS), talora anche molto grave con esito infausto. La

sindrome è caratterizzata da una rapida progressione della neoplasia nonostante il controllo dei parametri viro-immunologici e si manifesta in genere nei pazienti che presentano una alta conta di CD4 all'esordio e/o la presenza di edema neoplastico (26). In corso di IRIS deve essere intrapreso un trattamento antinfiammatorio preferibilmente con farmaci non steroidei, in associazione all'HAART e deve essere potenziato il monitoraggio del paziente. Se la progressione della neoplasia è molto rapida e/o vi è esteso interessamento viscerale o interessamento di organi vitali come il polmone, deve essere considerata anche precocemente l'associazione con la chemioterapia (BII).

Strategia consigliata

La HAART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0) e/o in presenza di neoplasia lento-proliferante, quando cioè è presente un modesto carico tumorale e/o il ritmo di crescita del tumore è compatibile con la lunga latenza di comparsa dell'attività antineoplastica dell'HAART (AII). Nei pazienti con malattia in stadio T1 e/o neoplasia rapido-proliferante, la terapia di elezione è la chemioterapia associata alla terapia antiretrovirale, seguita dall'HAART di mantenimento, sia nella terapia di prima linea che nella terapia di salvataggio.

Inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con diagnosi di sarcoma di Kaposi senza precedente trattamento. Sia nei pazienti in cui l'HAART sia l'unico presidio terapeutico che nei casi in cui è da associare alla chemioterapia, la terapia antiretrovirale nel SK va iniziata immediatamente dopo la diagnosi, indipendentemente dal livello di CD4 (AII). *In base ai risultati degli studi in vitro e sull'animale e in considerazione della più ampia esperienza clinica, la combinazione dovrebbe preferibilmente includere un inibitore delle proteasi (AII), anche se non vi sono al momento studi clinici controllati che documentino una superiorità di terapie comprendenti IP sulla risposta antitumorale.* Il superiore recupero immunologico documentato in studi randomizzati con terapie comprendenti IP nella popolazione generale HIV va considerato un elemento aggiuntivo a favore della inclusione di farmaci appartenenti a tale classe negli schemi di trattamento (AII). Nonostante gli studi sull'effetto antiproliferativo diretto degli inibitori delle proteasi siano stati condotti con inibitori di prima generazione la combinazione di schemi basati su IP deve obbligatoriamente comprendere inibitori della proteasi potenziati con ritonavir, non diversamente da quanto previsto per il trattamento antiretrovirale generale (AI). In alternativa agli schemi comprendenti IP, possono essere utilizzati schemi comprendenti NNRTI, che hanno dimostrato di ridurre efficacemente l'incidenza di SK nei pazienti trattati (BII). La scelta dello specifico NNRTI andrebbe basata sui criteri generali di efficacia e tossicità, in considerazione del fatto che su entrambi i farmaci principali della classe (efavirenz e nevirapina) esistono documentazioni aneddotiche di remissioni di SK durante il trattamento (CIII). Per quanto attiene alla scelta del backbone nucleosidico, il migliore recupero immunologico osservato in pazienti trattati con tenofovir o abacavir rispetto a zidovudina (60, 61) suggerisce l'impiego di schemi che risparmino l'impiego degli analoghi timidinici (AI). In linea generale, nei pazienti candidati ad una combinazione di HAART e chemioterapia, le considerazioni in merito alle possibili interazioni e tossicità di somministrazione devono guidare e orientare, nei limiti dei dati disponibili, i criteri di scelta dei farmaci da includere nello schema HAART (AIII). La superiore mielotossicità sconsiglia l'impiego di zidovudina specie laddove la tossicità midollare attesa della chemioterapia sia elevata (AII). Andrebbe limitato o escluso l'impiego di farmaci a marcata neurotossicità periferica (ddI, d4T), specie quando sia necessario l'utilizzo di chemioterapici potenzialmente neurotossici (vedi Tabella 6) (AII). I dati attualmente disponibili sul rischio e le caratteristiche della nefrotossicità indotta da Tenofovir e la assenza di farmaci dichiaratamente nefrotossici negli schemi impiegati nella terapia del SK (vedi Tabella 8) suggeriscono la sicurezza di schemi comprendenti tenofovir in tale indicazione (BII). Tuttavia, la potenziale tossicità di somministrazione anche verso altri chemioterapici consiglia un

monitoraggio frequente e attento della funzione renale dei pazienti (CIII). Va instaurato un monitoraggio attento e frequente dei possibili effetti tossici (mielotossicità, neurotossicità, cardiotoxicità, epatotossicità in particolare), in maniera più intensiva rispetto a quanto previsto nella gestione della HAART nel paziente non oncologico (AIII). L'uso del Therapeutic Drug Monitoring (TDM) degli antiretrovirali è consigliato (CIII).

Scelta della terapia antiretrovirale nei pazienti con diagnosi di sarcoma di Kaposi già precedentemente trattati con antiretrovirali. La terapia antiretrovirale nei pazienti con SK insorto successivamente all'inizio della terapia va gestita tenendo conto sia della risposta del tumore sia dei fattori specifici legati alla scelta del trattamento (AII). Se l'SK insorge o progredisce nelle prime settimane del trattamento, va considerata la possibilità di una sindrome da immunoricostruzione e la terapia antiretrovirale può essere mantenuta fino a una più consolidata valutazione dell'efficacia viroimmunologica e clinica (BIII). Nel paziente in fallimento virologico o immunologico i criteri di cambio della terapia dovranno tenere in considerazione in primo luogo l'obiettivo di ripristinare una soppressione virologica massimale ed un recupero immunologico adeguato, e in secondo luogo i criteri relativi alla malattia tumorale (AII). La associazione con chemioterapia in questo gruppo di pazienti va considerata prioritariamente (AIII). Nel paziente in cui l'SK si manifesti in terapia stabile e in condizioni di efficacia viroimmunologica, il cambio di terapia può essere preso in considerazione, vista la condizione di fallimento clinico, laddove i criteri di condotta terapeutica non rispettino quanto stabilito nelle scelte preferenziali della HAART nei pazienti con SK naive per terapia (vedi parte precedente) (CIII). In ogni caso, qualsiasi modifica della HAART in tali pazienti deve rispettare il principio prioritario del mantenimento delle condizioni di efficacia e del risparmio di resistenza ai farmaci, evitando scelte che, privilegiando l'approccio al controllo del tumore, possano compromettere il risultato terapeutico generale (AII). Anche in questi pazienti la combinazione di HAART e chemioterapia rappresenta una scelta prioritaria (BII). Una diagnosi di SK, rappresenta una controindicazione assoluta a strategie di interruzione terapeutica, anche a fini di studio (AII) indipendentemente dalla risposta viroimmunologica e dal nadir dei CD4.

Prognosi

Nell'era pre-HAART i fattori prognostici sulla sopravvivenza sono risultati anzitutto lo stato immunitario (I) del paziente e, in minor misura, lo stadio iniziale (T) della neoplasia (11). Nei pazienti trattati con antiretrovirali, lo stato immunitario (I) perde il suo valore prognostico sulla sopravvivenza, mentre acquistano maggiore rilevanza prognostica lo stadio del tumore e la presenza di sintomi sistemici/scadute condizioni generali dell'ospite (27).

LINFOMI NON-HODGKIN

Strategia generale

La terapia dei NHL-HIV ha subito negli ultimi anni un notevole progresso, grazie alla diffusione dell'HAART (11, 28-30). La sopravvivenza mediana dei pazienti con NHL-HIV è aumentata per tutti gli istotipi, con l'eccezione del linfoma di Burkitt, da una mediana di 5.7-10 mesi nel pre-HAART ad una mediana di 43-65 mesi nell'era HAART. Al miglioramento della sopravvivenza contribuisce il miglioramento delle condizioni generali del paziente, il recupero della riserva midollare, la riduzione della morbilità per infezioni opportunistiche, l'aumento del tasso di remissioni complete e l'aumento della durata delle risposte alla chemioterapia, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che di sopravvivenza libera da progressione (11, 28-39). Il recupero immunologico indotto dall'HAART gioca un ruolo chiave nel miglioramento della

prognosi (31), una possibile attività antitumorale intrinseca degli inibitori delle proteasi probabilmente si rende manifesta solo dopo una citoriduzione della chemioterapia (16-18).

Chemioterapia di I linea. In epoca HAART sono stati completamente abbandonati i regimi a dosi ridotte ed il dibattito rimane aperto sul confronto fra chemioterapia ad infusione continua e chemioterapia endovena in bolo, sulla terapia diversificata nel linfoma di Burkitt rispetto agli altri istotipi e sul timing dell'associazione chemioterapia ed HAART. I regimi più comunemente usati nei NHL-HIV sono riportati in Tabella 1. Lo studio randomizzato dell'European Intergroup Study, ha confermato in modo inequivocabile il ruolo prognostico dell'HAART sulla sopravvivenza. Gli altri fattori prognostici sono risultati lo score di HIV e uno score basato sulle caratteristiche del linfoma, noto come "age adjusted-International Prognostic Index" (aa-IPI) (Tabella 2 e 3). I pazienti trattati con HAART hanno presentato un recupero migliore degli indici immunologici con una riduzione significativa del tasso di infezioni opportunistiche (31). L'impiego di Rituximab (R), che ha rivoluzionato la terapia dei linfomi CD20+ della popolazione generale, ha la potenzialità di aumentare il rischio infettivo del paziente. Nei NHL-HIV la combinazione R-chemioterapia (Tabella 4) concomitante alla terapia antiretrovirale (senza AZT e senza RTV ad alte dosi), fornisce un alto tasso di remissioni complete e di sopravvivenza libera da eventi. La tossicità dose-limitante della combinazione rimane la mielotossicità grave, complicata da infezioni batteriche nel 23-25% dei casi. Il tasso di infezioni opportunistiche gravi è globalmente modesto, e la mortalità per infezioni opportunistiche è simile a quello della popolazione generale (40,41). Se il Rituximab oltre ad essere somministrato in associazione a chemioterapia viene dato anche come mantenimento, il tasso di mortalità per infezione è significativamente più alto rispetto alla sola chemioterapia soprattutto nei pazienti con conta dei CD4 \leq 50 cellule/ μ L (42). Pertanto, nei NHL-HIV la combinazione R-chemioterapia deve essere somministrata in concomitanza all'HAART (AII) ed il Rituximab non deve essere continuato come terapia di mantenimento post-chemioterapia (AI).

Terapie di salvataggio. La disponibilità dell'HAART ha reso i pazienti HIV-positivi sempre più assimilabili a quelli della popolazione generale. Pazienti con linfomi-HIV in recidiva chemiosensibile o con remissione parziale dopo una prima linea di chemioterapia e con fattibilità di un'HAART efficace possono essere trattati con una chemioterapia di salvataggio seguita da alte dosi di chemioterapia ed autotrapianto di cellule staminali periferiche (30). In uno studio italiano il 54% dei pazienti riesce ad arrivare alle alte dosi e trapianto ed il 78% di essi è vivo e libero da malattia dopo un follow-up mediano di 3,5 anni. La tossicità infettiva nel post-trapianto è trascurabile (43). Degno di nota, il recupero immunologico dopo trapianto è completo entro 6 mesi dalla fine della terapia ed è più rapido rispetto a quello di un gruppo di controllo HIV-negativo (44), probabilmente per un ruolo protettivo degli IP sull'apoptosi (45).

Associazione chemioterapia-HAART. La problematica del timing della somministrazione degli antiretrovirali nella terapia di combinazione con la chemioterapia (in concomitanza alla chemioterapia vs dopo il trattamento), nasce dalla potenziale esistenza di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra le due categorie di farmaci. Vie metaboliche comuni, principalmente mediate dal citocromo P-450 o di trasporto transmembrana sono state descritte per IP e NNRTI con molti chemioterapici antitumorali (46-48). Gli studi che valutano la combinazione di regimi HAART a base di inibitori delle proteasi di prima generazione, somministrati in concomitanza alla CHOP e al CDE (Tabella 5), dimostrano la fattibilità di questa associazione (49-51), ma l'attualità del problema nasce dall'introduzione dei nuovi IP, molti dei quali sono potenziati con ritonavir e di cui non esistono ancora dati in letteratura. I vantaggi della terapia concomitante sono già stati illustrati in precedenza. A favore della terapia differita sono i risultati di uno studio americano con il regime EPOCH, che mostra un elevato tasso di remissioni complete (74%) ed un recupero immunologico entro 6-12 mesi dalla fine della chemioterapia. La sopravvivenza globale a

5 anni è dell'87%, ma la sopravvivenza dei pazienti con CD4 < 100 cellule/μL è solo del 16%. Quest'ultimo elemento suggerisce una particolare cautela nella terapia HAART differita in tutti i casi in cui il paziente presenti un grave deficit immunitario e/o il regime chemioterapico impiegato sia molto immunosoppressivo. La terapia di combinazione con CHOP ed HAART di prima generazione è caratterizzata da un aumento della mielotossicità (soprattutto in presenza di AZT) e da un aumento della tossicità neurologica a carico del sistema parasimpatico. Quest'ultima, tipica degli alcaloidi della vinca (tabella 6), si manifesta con stipsi severa associata a dolori addominali o ileo dinamico in circa il 20% dei casi, ed è reversibile con la sospensione transitoria della terapia antiretrovirale (49,50). Con il regime CDE-HAART, la tossicità più frequente è la mucosite, ma globalmente la tolleranza alla chemioterapia è migliore nei pazienti trattati con HAART rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia (37).

Strategia consigliata

L'HAART è terapia fondamentale per la prognosi dei pazienti con NHL-HIV, assicurando nei pazienti trattati con chemioterapia un beneficio sulla risposta anti-tumorale e sulla sopravvivenza (AI). Una risposta viroimmunologica efficace alla HAART predice una aumentata risposta alla chemioterapia ed una prolungata sopravvivenza (AII). Per tale motivo, la HAART è raccomandata in associazione alla chemioterapia di prima linea e alla chemioterapia di salvataggio, in tutti i casi di NHL-HIV con potenziale trattabilità del tumore (AI). Nei pazienti pre-trattati con neoplasia non guaribile e/o in scadute condizioni generali, la prosecuzione della chemioterapia di salvataggio deve essere considerata solo per i pazienti con adeguata aspettanza di vita e/o nei casi in cui esista una richiesta da parte del paziente (AIII).

Inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con diagnosi di NHL-HIV senza precedente trattamento. La terapia antiretrovirale nei pazienti con NHL va iniziata immediatamente dopo la diagnosi di neoplasia, combinata alla chemioterapia, indipendentemente dal livello di CD4 (AI). Nei pazienti ad alto rischio di interazioni farmacocinetiche e/o in pazienti con una ridotta riserva funzionale d'organo può essere presa in considerazione la somministrazione differita della HAART al termine della fase di induzione chemioterapica (BIII), salvo nei casi di grave immunodeficienza (CD4 <200 cellule/μL) o quando il regime chemioterapico usato risulti fortemente immunosoppressivo (AII). Non vi sono al momento elementi che inducano a privilegiare la scelta di un regime contenente IP o NNRTI, anche se la possibilità di un più rapido recupero immunologico dimostrato nei casi trattati con IP/r potrebbe rappresentare un teorico vantaggio in termini di risposta alla terapia anti-tumorale e di sopravvivenza (CIII). Per quanto attiene il *backbone nucleosidico*, la zidovudina dovrebbe essere esclusa dagli schemi, anche in considerazione dell'elevato potenziale mielotossico dei regimi chemioterapici in uso nei NHL (AI). Andrebbe limitato o escluso l'impiego di farmaci a marcata neurotossicità periferica (ddI, d4T), specie quando sia necessario l'utilizzo di chemioterapici potenzialmente neurotossici, quali alcaloidi della vinca, alchilanti, antimetaboliti o derivati del platino (vedi Tabella 6) (AII). Il superiore recupero immunologico osservato in pazienti trattati con tenofovir o abacavir rispetto a zidovudina rafforza l'indicazione dell'impiego di schemi che risparmino l'impiego degli analoghi timidinici (BIII). Per quanto attiene l'impiego di tenofovir, i dati attualmente disponibili sul rischio e le caratteristiche della nefrotossicità indotta dal farmaco ne suggeriscono la sicurezza (BII). Tuttavia, la presenza di chemioterapici potenzialmente nefrotossici tra quelli impiegati negli schemi di trattamento dei NHL (vedi Tabella 8), consiglia un monitoraggio frequente e attento della funzione renale nei pazienti in trattamento (BIII).

In via generale, nei pazienti candidati ad una combinazione di HAART e chemioterapia nei NHL, le considerazioni in merito alle possibili interazioni e tossicità di somministrazione devono guidare e orientare, nei limiti dei dati disponibili, i criteri di scelta dei farmaci da includere nello schema

HAART (AIII). Va instaurato un monitoraggio dei possibili effetti tossici (mielotossicità, neurotossicità, cardiotoxicità, epatotossicità in particolare) con criteri più intensivi rispetto a quanto previsto nella gestione della terapia HAART nel paziente non oncologico (AIII). In particolare è indicato un monitoraggio cardiologico quando vengono impiegati antitumorali potenzialmente cardiotossici (vedi Tabella 7) e coesiste una dislipidemia. E' consigliato l'impiego del Therapeutic Drug Monitoring degli antiretrovirali (TDM), al fine del controllo delle interazioni e delle conseguenti tossicità (CIII).

Scelta della terapia antiretrovirale nei pazienti con diagnosi di NHL-HIV già precedentemente trattati con antiretrovirali. La terapia antiretrovirale nei pazienti con NHL esordito successivamente all'inizio della terapia va gestita tenendo conto in primo luogo i fattori generali legati alla scelta degli antiretrovirali (AII). Se il NHL si manifesta in un paziente in fallimento virologico o immunologico i criteri di cambio della terapia dovranno tenere in considerazione in primo luogo l'obiettivo di ripristinare una soppressione virologica massimale ed un recupero immunologico adeguato, in base a fattori quali grado e tipologia di resistenza, livello e profilo di aderenza (AII). Nel paziente in cui NHL si manifesti in condizioni di efficacia viroimmunologica, il cambio di terapia può essere preso in considerazione in base a considerazioni inerenti la tossicità di somministrazione e le potenziali interazioni farmacologiche tra HAART e chemioterapici (BIII). In ogni caso, qualsiasi modifica della HAART in un paziente in condizioni di efficacia viroimmunologica deve rispettare il principio prioritario del mantenimento delle condizioni di efficacia e del risparmio di resistenza ai farmaci (AII). Una diagnosi di NHL-HIV, rappresenta una controindicazione assoluta a strategie di interruzione terapeutica, anche a fini di studio (AII), indipendentemente dalla remissione documentata di malattia, dalla risposta viroimmunologica, e dal nadir dei CD4.

Prognosi

In epoca HAART, la sopravvivenza dei pazienti trattati con antiretrovirali è influenzata dai fattori prognostici classici del linfoma. I principali fattori prognostici sfavorevoli sono ora lo score aa-IPI 2-3, l'istologia Burkitt ed il mancato raggiungimento della remissione completa dopo la prima linea di terapia (11, 31, 38, 40).

NEOPLASIE DELLA CERVICIA UTERINA

Le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) si manifestano con maggiore frequenza e severità nelle donne infettate dall'HIV rispetto alle donne sieronegative. Caratteristica peculiare della malattia cervicale HIV-correlata è l'elevata frequenza di lesioni estese, la multifocalità nell'ambito del basso tratto genitale e l'elevata percentuale di recidive, il cui rischio correla inversamente con la conta dei CD4. Le terapie escissionali ed ablative standard si associano ad una maggiore percentuale di recidive rispetto alla popolazione generale (40-60% vs 9-13%), analogamente a quanto già documentato nella popolazione sieronegativa con immunodepressione iatrogena. È molto verosimile che le terapie escissionali o ablative in queste pazienti non siano radicali a causa della maggiore estensione delle lesioni. La terapia adiuvante con 5-fluorouracile per uso topico riduce il tasso di recidive ed allunga l'intervallo libero da malattia rispetto alla sola terapia ablativa o escissionale. L'impatto dell'HAART sulla storia naturale della CIN è per il momento controverso. Tutti gli studi concordano però nel rilevare che la terapia antiretrovirale non è in grado di modificare il tasso di persistenza dell'infezione da HPV nel tratto anogenitale e non è in grado di ridurre il tasso di progressione della displasia grave (CIN3) verso il tumore invasivo (11, 53, 54). In considerazione del potenziale ruolo del deficit immunitario nel determinare il rischio di recidive, la HAART è consigliata dopo le terapie escissionali ed ablative standard (BIII). L'esiguità dei dati sul carcinoma invasivo della cervice non permette di formulare linee di terapia adattate all'HIV, la strategia terapeutica deve pertanto essere simile a quella della popolazione

generale e deve prevedere l'associazione con l'HAART negli stadi in cui la terapia abbia finalità di radicalità o sia in grado di migliorare il tempo di progressione della neoplasia (AII). Particolare attenzione deve essere posta alla potenziale tossicità crociata fra antiblastici (Tabelle 6-9) ed antiretrovirali (AII).

LINFOMA DI HODGKIN

La terapia ottimale di questo linfoma rimane ancora controversa. La risposta ai regimi di tipo convenzionali quali MOPP, ABVD in forma singola, sequenziale o alternata, seguiti o meno da radioterapia, è ridotta rispetto a quella riportata nella popolazione generale. Il tasso di remissione completa è variabile tra il 44 e il 79%. L'insorgenza di infezioni opportunistiche complica nel 50% dei casi il decorso clinico del linfoma e la sopravvivenza mediana non è superiore ai 18 mesi (11). La associazione dei HAART e chemioterapia è stata associata ad un miglioramento della risposta ai chemioterapici (remissione completa del 65% in era pre-HAART e 75% in era HAART) e ad un prolungamento della sopravvivenza nei casi trattati (57; 62). In uno studio del GICAT, l'associazione fra HAART e regime Stanford V si è dimostrata fattibile, con un alto tasso di remissioni complete (78%). A due anni di follow-up, la probabilità di sopravvivenza libera da malattia è del 68%. L'uso concomitante dell'HAART non sembra aumentare la tossicità della chemioterapia, con l'unica eccezione della comparsa di una tossicità neurologica (periferica e parasimpatica), presente nel 17% dei pazienti e determinata dall'interazione fra HAART e chemioterapia (55), l'ipotesi di una riduzione della clearance degli alcaloidi della vinca è in corso di valutazione. L'impiego concomitante della HAART sembra comunque aumentare la fattibilità dei regimi chemioterapici, come dimostrato in pazienti trattati con HAART e ABVD, in cui la combinazione di HAART e chemioterapia si è dimostrata fattibile ed efficace (remissione completa 87%): la risposta immunologica alla HAART sembra influenzare favorevolmente la sopravvivenza globale e libera da malattia (63).

Strategia consigliata

Per i motivi suddetti, la associazione della HAART con la chemioterapia rappresenta il regime di scelta nei casi con HD in corso di malattia da HIV, analogamente con quanto definito per il NHL-HIV (AI). Valgono per l'HD le stesse raccomandazioni fornite per i NHL-HIV, compatibilmente con le differenze dei regimi di chemioterapia (AII).

TUMORI SOLIDI

Carcinoma del polmone. Il carcinoma del polmone associato ad HIV si caratterizza essenzialmente per la forte associazione con l'abuso di tabacco, il ritardo diagnostico e l'elevata mortalità, con una sopravvivenza a 2 anni inferiore al 10% (11). La scarsità di dati pubblicati non permette di formulare linee guida di terapia. Chiaramente per i pazienti operabili, con deficit immunitario non severo e fattibilità di un'HAART efficace, l'infezione da HIV non deve essere considerata una controindicazione alla chirurgia (AIII). Per i pazienti con neoplasia inoperabile o metastatica, stadi a prognosi sfavorevole anche nella popolazione generale, la combinazione di chemioterapia ed HAART deve essere gestita in centri specializzati o nell'ambito di studi clinici controllati (AIII).

Carcinoma dell'ano. Tale neoplasia è associata ad HPV, non esiste attualmente nessun programma di screening citologico su larga scala e la terapia della forma invasiva è complicata da un alto tasso di tossicità grave. Il ruolo dell'HAART sulla storia naturale delle lesioni preinvasive è ancora molto controverso, come nella cervice. Nel tumore invasivo la tolleranza alla terapia standard, un trattamento combinato di radioterapia e chemioterapia con Fluorouracile e Mitomicina C, non è

ottimale. I pazienti che accusano la tossicità più severa (mielotossicità e tossicità muccosa) sono nella maggior parte dei casi quelli con una conta di CD4 < a 200 cellule/μL. La riduzione della dose di radioterapia e/o chemioterapia per tossicità acuta grave, rende ragione dei risultati deludenti. La percentuale di soggetti vivi a 1-2 anni con preservazione della funzione anale, oscilla fra il 45 ed il 29% vs l'88 e 71 % della popolazione generale (11). Da questi dati emerge la necessità di un trattamento combinato antineoplastico ed antiretrovirale, nell'ambito di una collaborazione multidisciplinare e con stretto monitoraggio della tossicità cardiaca (Tabella 7) e renale (Tabella 8) (AIII).

Strategia consigliata

L'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con malattia da HIV e diagnosi di tumore solido, deve essere considerato per tutti i tumori che si manifestano nel paziente HIV-positivo (BIII). Questo sia per il teorico beneficio derivante dal recupero immunologico sul controllo della malattia tumorale e sulla riduzione delle complicanze infettive, sia per la potenziale migliore tollerabilità della chemioterapia nei pazienti trattati con HAART (BIII). Vista l'assenza di dati significativi sulla fattibilità e sui benefici potenziali della associazione concomitante di HAART e chemioterapia in questi tipi di neoplasia, in presenza di elevati CD4 e di rischio di interazioni farmacologiche e/o di tossicità crociate, l'inizio della HAART può essere differito al termine dei cicli di terapia antitumorale, dopo aver preso in considerazione il rischio immunodepressivo della terapia intrapresa ed adottando un monitoraggio ravvicinato della conta dei CD4 (BIII). La scelta dei regimi di HAART non differisce da quanto raccomandato nella popolazione generale, considerando, nei casi in cui sia indicata la combinazione HAART e Chemioterapia, come prioritarie le scelte riferite alla tollerabilità e al rischio di potenziali interazioni con i chemioterapici (AII).

Tabella 1 - Schemi di polichemioterapia più comunemente utilizzati nei NHL-HIV

REGIME (intervallo cicli)	FARMACO	DOSE mg/m ² /die	SOMMINISTRAZIONE	
			via	tempo (giorno)
	Adriamicina	50	ev. bolo	1
	Ciclofosfamide	750	ev. bolo	1
CHOP (3 settimane)	Vincristina	1,4*	ev. bolo	1
	Prednisone	100	Os	1 → 5
	Metotrexate	12 tot.	i.t.	1
	Ciclofosfamide	187,5	ev. i.c.	1 → 4
CDE (4 settimane)	Adriamicina	12,5	ev. i.c.	1 → 4
	Etoposide	60	ev. i.c.	1 → 4
	Metotrexate	12 tot.	i.t.	1
EPOCH (3 settimane)	Etoposide	50	ev.ic.	1 → 4
	Vincristina	0,4	ev.ic.	1 → 4
	Adriamicina	10	ev.ic.	1 → 4
	Ciclofosfamide	187-375 ^{oo}	ev.bolo	5
	Prednisone	60	os	1 → 5
Rituximab+ chemioterapia	Rituximab	375	Ev.lenta il giorno precedente la CT	

* dose massima 2mg; ev = endovena; i.t. = intratecale; i.c. = infusione continua

^{oo} dose aggiustata in base ai CD4 (<100, ≥ 100/μl)

Tabella 2 - International Prognostic Index (IPI) nei NHL

TUTTE LE ETÀ	ETÀ ≤ 60 AA O AGE-ADJUSTED IPI
Età > 60 aa	
LDH ↑	LDH ↑
Performance Status ≥ 2	Performance Status ≥ 2
Stadio III-IV	Stadio III-IV
Sedi extranodali > 1	

Lo score IPI risulta dalla somma aritmetica della presenza dei fattori elencati

Tabella 3 - Analisi dei fattori prognostici in 355 pazienti con NHL-HIV trattati con CHOP nel trial dell'European Intergroup Study

	PRE-HAART (N. 199)		POST-HAART (N. 136)	
	OS a 3 aa %	p value	OS a 3 aa %	p value
aa IPI score				
0 - 1	27	0.0001	54	0.0001
2 - 3	12		22	
HIV score				
0	39	0.0001	56	
1	19		50	0.06
2 - 3	2		34	
Istologia				
DLCL	29		49	
Immunoblastico	17	0.2	33	0.10
Burkitt	24		32	

DLCL= linfoma diffuso a grandi cellule; OS = sopravvivenza globale
Mounier N. et al, modificato. Blood 2006

Tabella 4 - Rituximab (R) e chemioterapia nei NHL-HIV. Revisione della letteratura

REGIME (STATO)	RC	A 2 AA		AIDS % FOLLOW-UP	MORTALITÀ PER INFEZIONI %
		OS %	EFS %		
R-CDE (Italia)	70	64	52	14	5
R-CHOP (Francia)	77	75	69	4	4
R-CHOP-R*	57	35° mesi	11° mesi	8	14 [#]
vs CHOP (USA)	47	28° mesi	10° mesi	-	2

RC = remissione completa; OS = sopravvivenza globale; EFS = sopravvivenza libera da eventi
 *R di mantenimento, mensile per 3 mesi; ° mediana; # 60% in pazienti con CD4 ≤ 50 cellule/μL

Tabella 5 - Studi clinici sulle interazioni fra chemioterapia ed HAART nei NHL-HIV

AUTORE	REGIME		HAART	PRINCIPALE TOSSICITÀ (G3-G4) %
	N. PTS	CT		
Sparano JA 1998 (64)	12	CDE	SQV-DDI-D4T	Aumento della mucosite RR = 7.9, p = 0.03
Sparano JA 2004 (37)	48 vs 64	CDE CDE +	no HAART PI-based	Minore tossicità nel gruppo HAART: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tox non-ematologica 22 vs 42 ▪ Piastrinopenia 31 vs 52 ▪ Anemia 9 vs 27
Ratner L 2001 (49)	40 25	CHOP _{LD} CHOP	IDV-D4T-3TC IDV-D4T-3TC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neutropenia 22 ▪ Epatotossicità 31 ▪ Tossicità neurologica*18 (tot) ▪ ▪ neutropenia 8 ** ▪ Epatotossicità 19 ▪ Tossicità neurologica* 17(tot)
Vaccher E 2001 (50)	24 vs 80	CHOP + CHOP	PI-based no HAART	Maggiore tossicità nel gruppo HAART: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tossicità neurologica* 17 ▪ Anemia 33 (AZT 75%)
Bower M 2004 (51)	46	CDE	con IP (11) vs NNRTIS (35)	Aumento della mielotossicità con gli IP: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucopenia 42% vs 38%, Infezioni batteriche: 48% vs 25%,

* parasimpatico.** con G-CFS

Tabella 6 - Farmaci antineoplastici e modificatori della risposta biologica che possono determinare tossicità neurologica

Alcaloidi della vinca

- Vinblastina
- Vincristina
- Vinorelbina

Taxani

- Paclitaxel
- Docetaxel

Derivati del platino

- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino

Alchilanti

- Ifosfamide

Antimetaboliti

- Metotrexate
- Ara-C
- 5-Fluorouracile
- Fludarabina

Modificatori della risposta biologica

- Interferone- α
 - Interleuchina-2
-

Tabella 7 - Farmaci antineoplastici ed agenti biologici che possono indurre tossicità cardiaca

Antibiotici antitumorali

- Antracicline
- Bleomicina
- Mitomicina C

Mitoxantrone

Antimetaboliti

- 5-Fluorouracile
- Capecitabina
- Fludarabina
- Altri antimetaboliti

Taxani

- Paclitaxel
- Docetaxel

Anticorpi monoclonali

- Trastuzumab
- Rituximab
- Bevacizumab

Tabella 8 - Farmaci antineoplastici che possono determinare tossicità renale

Derivati del platino

- Cisplatino
- Carboplatino ad alte dosi[°]

Antimetaboliti

- Metotrexate ad alte dosi^{°°}

Alchilanti

- Ifosfamide

Antibiotici non antraciclinici

- Mitomicina C

Nitrosouree

- Streptozotocina
 - Carmustina
 - Lomustina
-

[°] > 800 mg/m²

^{°°} 2,5-7,5 g/m²

Tabella 9 - Farmaci antineoplastici e modificatori della risposta biologica che possono determinare tossicità epatica

Antimetaboliti

- Metotrexate ad alte dosi
- Gemcitabina
- 6-mercaptopurina
- Ara-C
- Fluoropirimidine

L-Asparaginasi

Alchilanti

- Ciclofosfamide
- Busulfan

Epipodofilotossine

- Etoposide

Antibiotici non antraciclinici

- Actinomicina D

Nitrosouree

- Carmustina alte dosi
 - Streptozotocina
 - Lomustina
-

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

RIFERIMENTI DELL'INTRODUZIONE

- Harris TG, Burk RD, Palefsky JM et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005;293 1471-6.
- Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS et al Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:100-9.
- Wilkin TJ Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004.
- Anderson JS, Hoy J, Hillman R, Gittleson C, Hartel G, Medley G, Basser R. Abnormal anal cytology related to high-risk HPV infection in HIV-infected Australians. *Sex Transm Infect* 2007.
- Palefsky JM Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27(4):471-9.

RIFERIMENTI SUCCESSIVI

1. International collaboration on HIV and cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1823-30.
2. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Zanetti R, Vercelli M, Rezza G. Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer.* 2003; 89: 94-100.
3. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S. Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 425-32.
4. Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S. Invasive cervical cancer as an AIDS-defining illness in Europe. *AIDS.* 2002; 16: 781-6.
5. Serraino D, Pavia C, Navarra A, Piselli P, Pisani G, Scuderi M, Secchia SB, Capobianchi M, Ippolito G, Immunosuppression and Cancer Study Group. Knowledge and use of papanicolaou test among HIV-positive women. *Int J Cancer.* 2005; 115: 1009-10.
6. Franceschi S, Dal Maso L, Suligo B, Rezza G. Evidence for lack of cervical cancer screening among HIV-positive women in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15: 554-6.
7. Franceschi S, Jaffe H. Cervical cancer screening of women living with HIV infection: a must in the era of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 510-3.
8. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chêne G, Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer.* 2004 15; 101: 317-24.
9. May T, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Lewden C, Chêne G. << Mortalité 2005 >> study in collaboration with Mortavic. *Med Mal Infect.* 2005; 35 Suppl 2: S28-30.
10. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era:

- changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: 27-34.
11. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. AIDS e tumori. In: *Medicina Oncologica*, VIII edition, Elsevier Masson Ed. 2007, pp. 1455-77.
 12. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 1999; 13: 2105-11.
 13. Lebbé C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Vérola O, Morel P, Danne O, Calvo F. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 1998; 12: F45-9.
 14. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, Aegerter P, Berthé H, de Truchis P, Zucman D, Rouveix E, Saiag P. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *CISIH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine. AIDS.* 2000; 14: 987-93.
 15. Cattelan AM, Calabrò ML, Gasperini P, Aversa SML, Zanchetta M, Meneghetti F, De Rossi A, Chieco-Bianchi L. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000; 28: 44-9.
 16. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, Palladino C, Leone P, Bugarini R, Malavasi L, Cafaro A, Falchi M, Valdembri D, Rezza G, Bussolino F, Monini P, Ensoli B. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med.* 2002; 8: 225-32.
 17. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 537-47.
 18. Srirangam A, Mitra R, Wang M, Gorski JC, Badve S, Baldrige L, Hamilton J, Kishimoto H, Hawes J, Li L, Orschell CM, Srour EF, Blum JS, Donner D, Sledge GW, Nakshatri H, Potter DA. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on Akt-regulated cell proliferation in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1883-96.
 19. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, Valencia ME, Alegre M, Podzamczar D, González-Lahoz J; Caelyx/KS Spanish Group. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2004;18:1737-40.
 20. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, Mauss S, Rockstroh JK; German Clinical AIDS Working Group (KAAD). Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection.* 2005; 33: 140-7.
 21. Esdaile B, Davis M, Portsmouth S, Sarker D, Nelson M, Gazzard B, Bower M. The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2002; 16: 2344-7.
 22. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, Garces C, Mantelle L, Mettinger K, Scadden DT, Gill PS. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95: 147-54.
 23. Vaccher E, di Gennaro G, Nasti G, Juzbasic S, Tirelli U. HAART is effective as anti-Kaposi's sarcoma therapy only after remission has been induced by chemotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 22: 407-8.
 24. Vaccher E, di Gennaro G, Simonelli C, Schioppa O, Spazzapan S, Bearz A, Tshimanga G, Tirelli U, per il GICAT. La terapia del sarcoma di Kaposi in stadio avanzato di malattia: stato dell'arte e studi clinici del GICAT. In: *Tumori ed infezione da HIV. Un modello di studio della cancerogenesi.* Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2005, pp. 75-90.

25. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 399-402.
26. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, Dhillon T, Holmes P, Gazzard BG, Stebbing J. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5224-8.
27. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, Ballardini G, Stoppini L, Di Perri G, Mena M, Tavio M, Vaccher E, D'Arminio Monforte A, Tirelli U; AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2876-82.
28. Spina M, Tirelli U. Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17: 462-5.
29. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol.* 2007; 136: 685-98.
30. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4423-7.
31. Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, Vaccher E, Carbone A, Coiffier B, Chichino G, Bosly A, Tirelli U, Gisselbrecht C. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood.* 2006; 107: 3832-40.
32. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, Flores A, Millá F, Feliu E. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol.* 2001; 112: 909-15.
33. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001; 15: 1483-91.
34. Gérard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, Cardon B, Meignin V, Oksenhendler E. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30: 478-84.
35. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1556-64.
36. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS.* 2003; 17: 1521-9.
37. Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1491-500.

38. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8477-82.
39. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Anton-Culver H. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. *Hematol Oncol.* 2006; 24: 139-45.
40. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, Rossi G, Nigra E, Berretta M, Cattaneo C, Rieger AC, Vaccher E, Tirelli U. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood.* 2005; 105: 1891-7.
41. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4123-8.
42. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005; 106: 1538-43.
43. Re A, Michieli M, Cattaneo C, Rupolo M, Casari S, Spina M, Allione B, Almici C, Ferremi P, Abruzzese L, Simonelli C, Manuele R, Levis A, Carosi G, Tirelli U, Rossi G, per il GICAT. Chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali periferiche autologhe come terapia di salvataggio per i linfomi associati ad HIV: risultati del protocollo GICAT. In: Tumori ed infezione da HIV. Tumori non-diagnostici per AIDS. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2007, pp 61-76.
44. Bortolin MT, Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, Bidoli E, Rupolo M, Berretta M, Tedeschi R, De Paoli P. Effects on virological and immunological parameters during CD34 mobilization in HIV patients with lymphoma. *Am J Hematol.* 2006; 81: 800-2.
45. Phenix BN, Lum JJ, Nie Z, Sanchez-Dardon J, Badley AD. Antiapoptotic mechanism of HIV protease inhibitors: preventing mitochondrial transmembrane potential loss. *Blood.* 2001; 98: 1078-85.
46. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 111-45.
47. Corona G, Toffoli G, per il GICAT. Interazioni farmacocinetiche tra inibitori delle proteasi e farmaci antitumorali: influenza di Lopinavir-Ritonavir sulla farmacocinetica dell'Irinotecan In: Tumori ed infezione da HIV. Tumori non-diagnostici per AIDS. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2006, pp 75-86.
48. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, Tirelli U, Bassetti D. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 546-9.
49. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D; AIDS Malignancy Consortium. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2171-8.
50. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2001; 91: 15
51. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, Nelson M, Gazzard B, Stebbing J. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood.* 2004; 104: 2943-6.

52. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003; 101: 4653-9.
53. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang YJ, Anastos K, Minkoff H, Hall CB, Bacon MC, Levine AM, Watts DH, Silverberg MJ, Xue X, Melnick SL, Strickler HD. Incidence of cervical intraepithelial lesions associated with cell count and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005;293(12):1471-6.
54. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S140-6.
55. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, Mena M, Antinori A, Ammassari A, Talamini R, Vaccher E, di Gennaro G, Tirelli U. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1984-8.
56. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, Detels R. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2002 Apr 20;98(6):916-22.
57. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, Meignin V, Oksenhendler E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Jan 3;17(1):81-7.
58. Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Bower M, Gazzard B. comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003 Jul 25;17(11):F17-22.
59. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 2006 24(21):3408-14.
60. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
61. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1038-46. Epub 2004 Sep 10.
62. Hentrich M, Marettta L, Chow KU, Bogner JR, Schürmann D, Neuhoff P, Jäger H, Reichelt D, Vogel M, Ruhnke M, Oette M, Weiss R, Rockstroh J, Arasteh K, Mitrou P, Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):914-9. Epub 2006 Mar 24.
63. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, Valencia ME, Abella E, López-Guillermo A, Sureda A, Morgades M, Navarro JT, Esteban H; GESIDA Group; GELCAB Group Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):191-8.
64. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol*. 1998 Apr;15(1):50-7.

INFEZIONE DA HIV ED INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

INTRODUZIONE

Le infezioni opportunistiche (I.O.) continuano ad essere causa di morbidità e mortalità in corso di infezione da HIV, nonostante l'avvento della terapia di combinazione altamente efficace (ART). Nei paesi in via di sviluppo tale realtà può essere fatta risalire alle difficoltà complessive per una adeguata assistenza sanitaria, nei paesi industrializzati è invece sostenuta principalmente da due pre-condizioni:

- a) mancato controllo con la triplice terapia della infezione da HIV per scarsa aderenza, tossicità, interazioni farmacologiche, trasmissione di stipti di HIV-1 resistenti;
- b) insorgenza di infezioni opportunistiche in soggetti ignari della loro condizione di sieropositività.

Linee guida sul trattamento e sulla prevenzione delle infezioni opportunistiche meritano pertanto aggiornamenti periodici, per le conoscenze che si vanno via via accumulando in tema di efficacia, tossicità ed interazioni farmacologiche. Altri aspetti da puntualizzare sono gli effetti della terapia ART nell'incidenza e nella gestione delle I.O., se iniziare un trattamento ART in corso di I.O. acuta, le cautele da osservare in corso di gravidanza.

La ART ha un ruolo centrale nella strategia complessiva per ridurre la morbidità delle infezioni e degli altri processi HIV correlati e nel migliorare la sopravvivenza (1, 2). Miglioramenti nelle funzioni immunitarie, inclusa l'immunità patogeno-specifica, sono state ben documentate nei pazienti con valori dei linfociti CD4 > 200 cellule / μ l all'inizio della terapia (3). Il beneficio clinico è però particolarmente evidente nei pazienti con conta dei CD4 < 200 cellule/ μ l.

EFFETTI DELLA ART IN CORSO DI INFEZIONE OPPORTUNISTICA (I.O.) ACUTA

La ART, oltre alla prevenzione delle I.O., costituisce il presidio più importante per il trattamento di alcune patologie opportunistiche per le quali uno specifico trattamento non esiste. Segnalazioni dettagliate riguardano le risoluzioni della Criptosporidiosi, Microsporidiosi, Leucoencefalite Multifocale Progressiva (PML), Sarcoma di Kaposi (SK), che si realizzano con il miglioramento delle funzioni immunologiche dopo inizio della ART (4-6). Argomentazioni contro un inizio della ART contemporaneo alla diagnosi di I.O. includono tossicità farmacologiche che possono sommarsi a quelle sostenute dai farmaci antiretrovirali, interazioni tra farmaci, e la potenziale sindrome da immunoricostruzione, reazione infiammatoria paradossa in corso di ART che può richiedere l'uso di agenti antiflogistici per il suo *management* clinico. Questa ultima è stata descritta per infezioni da micobatteri, polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PCP), Toxoplasmosi, epatite B e C, infezione da CMV, VZV, Criptococco e PML (7-14). Si manifesta con febbre, peggioramento delle manifestazioni cliniche di I.O. o nuove manifestazioni settimane dopo l'inizio della ART.

QUANDO INIZIARE UNA ART IN CORSO DI INFEZIONE OPPORTUNISTICA (I.O.) ACUTA

Nessun consenso è stata raggiunto sul “timing” di inizio della ART in corso di I.O.. Una riflessione critica dovrebbe prevedere la disponibilità di farmaci per una efficace terapia delle I.O., il rischio potenziale di interazioni farmacologiche, tossicità sovrapposte, la aderenza del paziente ai regimi proposti, il rischio di sviluppo di una sindrome da immunoricostruzione.

In caso di Criptosporidiosi, Microsporidiosi, PML e KS, i benefici precoci di una ART potente superano qualsiasi rischio e pertanto questa dovrebbe essere iniziata al più presto (AII), così come nell'ambito di una infezione da MAC, di Pneumocistosi, Meningite criptococcica (AI) [ACTG A5164 – Zolopa A et al, abs 142 - CROI 2008]. Per l'infezione tubercolare si faccia riferimento alla parte specifica in questo documento. Quando una I.O. compare nelle prime 12 settimane di ART la terapia antiretrovirale va mantenuta con l'inizio del trattamento per la I.O. (AIII). In caso di infezione opportunistica in corso di fallimento virologico, il trattamento della I.O. va accompagnato da un cambiamento della ART guidato da un test di resistenza (AI). In caso di I.O. in corso di soppressione virologica, ma di risposta immunologica subottimale, sarebbe probabilmente auspicabile prendere in considerazione una modifica della ART (CIII), al fine di massimizzare il recupero immunologico.

CONSIDERAZIONI SPECIALI IN GRAVIDANZA

L'epidemiologia, le manifestazioni cliniche e lo spettro delle infezioni opportunistiche in gravidanza non sembra differire da quelli osservabili in donne non gravide con livelli di linfociti CD4 comparabili. La conta dei linfociti T CD4+ caratteristicamente cade in gravidanza, probabilmente per problemi emodiluzionali, cosicché in tali condizioni, per valutare il livello di immunosoppressione, è preferibile utilizzare la percentuale al posto della conta assoluta dei CD4 (15).

Numerosi cambiamenti fisiologici si verificano durante la gravidanza, quali il passaggio di farmaci attraverso la placenta, il metabolismo fetale, un aumento della clearance renale, un alterato assorbimento gastrointestinale; tutti questi possono incidere sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica, cosicché devono essere attentamente valutati in caso di mancata risposta al trattamento delle I.O.

Lo stato di gravidanza condiziona anche il processo diagnostico nella possibile esposizione a radiazioni. Il rischio fetale non è aumentato se la dose cumulativa di radiazioni è al di sotto dei 5 rads: nell'animale teratogenesi è osservata per dosi di esposizione di 100-200 rads. La maggior parte delle procedure radiologiche e di medicina nucleare comportano un rischio espositivo molto inferiore al limite di 5 rads; pertanto una gravidanza non dovrebbe precludere una normale valutazione diagnostica quando è sospettata una I.O. Il rischio massimo si concentra tra le 8 e 15 settimane di gestazione e il minimo prima della 8a e dopo la 25a (16, 17).

A causa della gravità della maggior parte delle I.O. nei soggetti HIV+, in gravidanza non dovrebbero essere differite le procedure diagnostiche e le terapie prescritte. Per le donne HIV+, non in ART e con I.O. in atto, dovrebbe essere incoraggiato un inizio immediato della ART in associazione al trattamento della I.O. (AIII) (1).

Le donne con una I.O. attiva e in trattamento nel primo trimestre con farmaci la cui sicurezza in gravidanza non è pienamente accertata dovrebbero essere sottoposte ad una dettagliata valutazione ecografica tra le 18 e 20 settimane di gestazione.

SPECIFICHE RACCOMANDAZIONI PER PATOLOGIA

Pneumocistosi

Epidemiologia - La pneumocistosi (PCP) è una malattia opportunistica causata da *Pneumocystis jiroveci*, un microrganismo ubiquitario attualmente classificato tra i miceti ma che presenta caratteristiche biologiche comuni con i protozoi. La PCP può svilupparsi sia come riattivazione di una infezione latente che come acquisizione di una nuova infezione e si manifesta generalmente come polmonite interstiziale. Prima della introduzione della profilassi primaria e delle potenti terapie antiretrovirali di combinazione, la PCP si verificava nell'80-90% dei pazienti con malattia da HIV avanzata ($CD4 < 200$ cellule/ μ L) ed era associata ad un tasso di mortalità del 20-40% (18). L'incidenza della PCP è notevolmente diminuita dopo l'uso sistematico di una efficace profilassi e della terapia antiretrovirale triplice (2-3 casi per 100 persone-anno) e si osserva quasi esclusivamente tra i soggetti cosiddetti "advanced naive" o "late presenters" (19).

Aspetti clinici e diagnostici - La malattia è caratterizzata da un decorso subacuto con dispnea progressivamente ingravescente, febbre/febbricola, tosse non produttiva: tali sintomi possono essere presenti da varie settimane-mesi. L'esame obiettivo del torace è in genere sostanzialmente negativo, se si eccettua un aumento della frequenza del respiro a riposo, tachicardia e tachipnea sotto sforzo: raro il reperto di rantoli all'ascoltazione. Circa il 15-18% dei pazienti con PCP può presentare un'altra patologia polmonare concomitante (TB, polmoniti batteriche, SK) (20). La principale alterazione di laboratorio è l'ipossiemia che può essere lieve-moderata ($pO_2 > 70$ mm/Hg) o moderata-severa ($pO_2 < 70$ mm/Hg). L'incremento dei livelli di LDH (> 500 mg/dL) è molto comune anche se non specifico. L'esame radiologico del torace evidenzia nei casi tipici infiltrati interstiziali, diffusi, bilaterali, a partenza peri-ilare. Sono state descritte anche lesioni nodulari, escavative e pneumatoceli con possibile evoluzione in pneumotorace. Pazienti in profilassi con pentamidina aerosol possono presentare infiltrati apicali e pneumotorace. Un esame TC ad alta risoluzione può essere utile nei pazienti con PCP lieve-moderata ed esame radiologico normale. In considerazione della non specificità del quadro clinico-radiologico e degli esami ematochimici e della impossibilità di coltivare *P. jiroveci*, la diagnosi di certezza di una PCP si ottiene mediante la ricerca diretta del microrganismo nel liquido di broncolavaggio alveolare, nell'espettorato indotto o, in casi particolari, con la dimostrazione istopatologica nel tessuto bioptico polmonare. Le localizzazioni extrapolmonari di *Pneumocystis jiroveci* non sono frequenti e di difficile documentazione per la necessità di evidenziare il microorganismo a livello delle lesioni. Le localizzazioni più frequenti sono l'apparato linfoghiandolare, la milza, il fegato, il midollo osseo, l'occhio, il rene ecc....

Terapia - La terapia della pneumocistosi deve essere iniziata il più precocemente possibile anche sulla base del sospetto clinico e prima di una definitiva diagnosi. L'inizio precoce di una terapia antimicrobica non altera i risultati degli accertamenti diagnostici specifici in quanto *P. jiroveci* persiste nell'ospite per giorni o settimane dall'inizio del trattamento. Il farmaco di prima scelta è il trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) o cotrimoxazolo (AI); farmaci alternativi sono la pentamidina per via ev (AI), l'atovaquone (BI) o l'associazione trimetopim + dapsona (B1) o clindamicina + primachina (B1). In caso di malattia grave ($pO_2 < 70$ mmHg) deve essere associata una terapia steroidea da iniziare prima possibile e sicuramente entro 72 ore dalla terapia specifica (AI) (21, 22). La terapia va effettuata per 21 giorni (AII) (vedi Tabella 1 e 2) e deve essere seguita da una profilassi secondaria. Questa ultima può essere interrotta in presenza di risposta immunologica sostenuta dopo ART, quando si è ottenuto un incremento stabile dei linfociti T $CD4^+ > 200$ cellule/ μ L per almeno 3 mesi (23).

Tabella 1 - Terapia della Polmonite da *P. jiroveci*

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
Malattia lieve-moderata, pO₂>70 mmHg Durata totale del trattamento: 21 giorni (AII)	<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX forte per os 2 compresse 3 volte/die (AI) - TMP/SMX ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 h (AI) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dapsone per os 100 mg/die + TMP 5 mg/kg ogni 8 h (BI) - Clindamicina ev 600mg (o 300-450mg os) ogni 8 h + Primachina per os 15 mg base ogni 24 h (BI) - Atovaquone per os 750 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo (BI)
Malattia grave pO₂<70 mmHg Durata totale del trattamento: 21 giorni (AII)	Prednisone 40 mg ogni 12 h per 5 giorni, quindi 40 mg ogni 24 h per 5 giorni, quindi 20 mg ogni 24 h per 11 giorni (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) (AI) + TMP/SMX ev (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 ore (AI)	Pentamidina ev 4 mg/kg/die (infusione della durata di almeno 60 min) (AI) + Terapia steroidea (AI) oppure Clindamicina ev 600mg (o 300-450mg os) ogni 8 h + primachina per os 15 mg base ogni 24 h (BI)
Profilassi primaria e terapia cronica di mantenimento	TMP/SMX forte per os 1 compressa/die o 3 volte/settimana (AI)	<ul style="list-style-type: none"> - Dapsone 100 mg/die (BI) - Dapsone 50 mg/die + pirimetamina 50 mg una volta alla settimana (BI) + ac. folinico - Dapsone 200 mg + pirimetamina 75 mg ogni settimana + ac. folinico (BI) - Pentamidina 300 mg aerosol una volta al mese (BI) - Atovaquone 1500 mg/die (BI)

Tabella 2 - Eventi avversi correlati ai chemioterapici anti-PCP

<ul style="list-style-type: none"> - TMP/SMX: rash sindrome di Steven-Johnson, febbre (30-40%), leucopenia (30-40%), iperkaliemia. - Pentamidina: pancreatite, ipo-iperglicemia, iperazotemia, alterazioni elettrolitiche, aritmie. - Dapsone: febbre, rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Primachina: rash, anemia emolitica (deficit G6PD). - Atovaquone: cefalea, rash, nausea, ipertransaminasemia. - Clindamicina: rash, febbre, diarrea.

Toxoplasmosi Cerebrale

Epidemiologia - La toxoplasmosi cerebrale è causata dal protozoo *Toxoplasma gondii* e si verifica come riattivazione di una infezione latente. *Toxoplasma gondii* è un parassita ubiquitario, che infetta in maniera asintomatica sia l'uomo che la maggior parte degli animali erbivori o carnivori. La sieroprevalenza presenta delle variazioni geografiche, con tassi del 15% circa negli Stati Uniti e del 70-80% nei Paesi Europei. In epoca pre-ART, l'incidenza complessiva della toxoplasmosi cerebrale correlava con la prevalenza di anticorpi anti-toxoplasma nella popolazione HIV-infetta, il grado di immunosoppressione, i regimi di prevenzione utilizzati; essa è nettamente diminuita dopo l'introduzione delle potenti terapie di combinazione antiretrovirale e del sistematico uso dei regimi di profilassi. La malattia è rara nei soggetti con CD4 >200 cellule/μL, osservandosi la massima incidenza negli individui con marcata immunodepressione (CD4 < 100 cellule/μL) (24, 25). Altre

manifestazioni cliniche meno frequenti sono corioretiniti, polmoniti ed infezioni disseminate multi-organo.

Aspetti clinici e diagnostici - La più comune manifestazione clinica della infezione da *T. gondii* nei pazienti con AIDS è una encefalite focale caratterizzata da febbre, cefalea, stato confusionale, possibili crisi convulsive: possono essere presenti deficit motori e, in assenza di terapia, la malattia evolve verso il coma. I pazienti con toxoplasmosi cerebrale in genere presentano una sierologia positiva per IgG anti-*T. gondii*. L'assenza delle IgG anti-*T. gondii* rende la diagnosi di toxoplasmosi altamente improbabile. Le IgM specifiche sono usualmente assenti, trattandosi di una riattivazione di una infezione latente. Un esame TC o la risonanza magnetica (RMN) dell'encefalo evidenziano tipiche lesioni ipodense caratterizzate da "ring enhancement" ed edema perilesionale. La diagnosi di toxoplasmosi cerebrale viene in genere fatta sulla base del quadro clinico e delle indagini neuroradiologiche. La diagnosi differenziale principale è con il linfoma cerebrale: orienta verso la toxoplasmosi la molteplicità delle lesioni, anche se un 40% di linfomi primitivi cerebrali si manifesta con lesioni multiple. La diagnosi di certezza si ottiene con la biopsia stereotassica delle lesioni; la PCR per *T. gondii* eseguita sul liquor ha una specificità del 95-100%, ma è caratterizzata da una bassa sensibilità (50%) (26). Un utile orientamento diagnostico si ottiene con una valutazione "ex iuvantibus" della terapia anti-toxoplasma praticata per 2-3 settimane (27), a patto che non siano stati utilizzati corticosteroidi per l'edema cerebrale.

Terapia - I farmaci di prima scelta utilizzati nella terapia della toxoplasmosi cerebrale sono pirimetamina + sulfadiazina da utilizzare in combinazione (28-30). Farmaci alternativi sono la clindamicina (da utilizzare in associazione alla pirimetamina), il cotrimoxazolo e l'atovaquone (vedi Tabella 3 e 4).

Tabella 3 - Terapia della Toxoplasmosi Cerebrale

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
<p>Fase acuta:</p> <p>Durata totale del trattamento: almeno 6 settimane (BII)</p>	<p>Pirimetamina 200 mg/die il 1° giorno, quindi 50 mg/die (peso <60 kg) o 75 mg/die (peso >60 kg) per os (AI) + Acido folinico + Sulfadiazina 1000 mg/die (peso <60 kg) o 1500 mg/die (peso >60 kg) (AI)</p> <p>oppure TMP/SMX (5/25mg/kg per os o ev ogni 12 ore) (BI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pirimetamina 200 mg/die, quindi 50 mg/die (peso <60 kg) o 75 mg/die (peso >60 kg) per os + Clindamicina ev 600 mg ogni 6 ore + ac. folinico (AI) - Pirimetamina (come sopra) + Azitromicina 900-1200 mg /die per os + ac. folinico (BII) - TMP/SMX (5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX) per per os o ev** (BI) - Atovaquone per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + Pirimetamina (come sopra) + ac. folinico (BII) - Atovaquone per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + Sulfadiazina 1000-1500 mg ogni 6 ore (BII)
<p>*** Profilassi primaria</p> <p>terapia di mantenimento (profilassi secondaria)</p>	<p>TMP/SMX 160/800 1 cp al dì</p> <p>Pirimetamina 25-50 mg/die + Sulfadiazina 500-1000 mg x 4 die + Ac. folinico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Atovaquone per os 750 mg ogni 6-8 ore con o senza pirimetamina 25 mg/die (BI) - Clindamicina 300 mg ogni 6-8 ore + pirimetamina 25-50 mg/die + ac. folinico (BI)

Legenda:

* = In caso di effetto massa delle lesioni, somministrare **desametasone** alla posologia di 4 mg ev o per os ogni 6 ore; somministrare anti-convulsivanti se storia di convulsioni.

** = Impossibilità ad assumere terapia orale in caso di malattia grave.

*** = Interrompere la profilassi secondaria se assenza di segni clinico-radiologici di toxoplasmosi cerebrale e sostenuta risposta immunitaria: CD4 > 200 cellule/μL per almeno 6 mesi di terapia antiretrovirale (8).

Tabella 4 - Eventi avversi correlati ai chemioterapici anti-*T. gondii*

<ul style="list-style-type: none"> - Pirimetamina: rash, nausea, mielosoppressione. - Sulfadiazina: rash, febbre, epatotossicità, leucopenia, nausea, vomito, diarrea, cristalleria. - TMP/SMX: rash sindrome di Stevens-Johnson, febbre (30-40%), leucopenia (30-40%), iperkaliemia. - Atovaquone: cefalea, rash, nausea, ipertransaminasemia. - Clindamicina: rash, febbre, diarrea.

Criptosporidiosi

Epidemiologia - La Criptosporidiosi è una affezione causata da *Cryptosporidium* spp, un gruppo di protozoi che infettano la mucosa del piccolo intestino e, nel soggetto immunocompromesso, il grande intestino e sedi extraintestinali. I soggetti più a rischio sono quelli con immunodepressione severa (linfociti CD4+ < 100 cellule/μL) (32). Numerose sono le specie coinvolte nell'infezione dell'uomo, le più frequentemente osservate *C. hominis*, *C. parvum*. La trasmissione avviene per ingestione delle oocisti.

Aspetti clinici e diagnostici - La più comune presentazione è quella di una diarrea non sanguinolenta ad esordio acuto o subacuto, accompagnata da nausea, vomito, dolori addominali. E' spesso presente malassorbimento, in un terzo dei casi la febbre. La diagnosi si basa essenzialmente sulla identificazione delle oocisti nelle feci o nei tessuti, dato che il parassita non è coltivabile in vitro. Le oocisti si differenziano dai funghi di simili dimensioni per la loro acido-resistenza alle colorazioni specifiche.

Terapia - In una meta-analisi di 11 studi la paramomicina ad alte dosi è risultata efficace in due terzi dei pazienti. In studi comparativi tuttavia paramomicina dimostra una efficacia modesta rispetto a placebo (33). Non esiste al momento uno specifico trattamento sicuramente attivo. Il recupero immunologico in seguito alla ART, con un incremento dei CD4+ > 100 cellule/μL, è associato ad una completa risoluzione clinica e a tutti i pazienti con criptosporidiosi dovrebbe essere offerta una ART come parte iniziale del "management" di questa infezione (AII) (34).

Microsporidiosi

Epidemiologia - I microsporidi sono protisti intracellulari obbligati che formano spore. Nel lume del tratto gastrointestinale si attaccano alle cellule ospiti e vi inoculano lo sporoblasto nucleato. Le successive divisioni cellulari producono sporoblasti che maturano in spore e disseminano alle altre cellule o vengono eliminati all'esterno con le feci, le urine. Sono ubiquitari e di origine zoonotica o acquatica. Includono tutta una serie di patogeni quali *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Microsporidium* sp., ecc.... Nel paziente immunocompromesso la microsporidiosi si manifesta prevalentemente con conte dei linfociti T CD4+ < 100 cellule/μL (35). La prevalenza cumulativa di tale affezione si è drammaticamente ridotta dall'avvento della ART.

Aspetti clinici e diagnostici - Prevalente l'interessamento gastrointestinale con diarrea: sono tuttavia state descritte encefaliti, infezioni oculari, sinusiti, miositi, infezioni disseminate (35-38). Le sindromi cliniche, almeno in parte, correlano con la specie infettante. *Encephalitozoon cuniculi* è associato con epatiti, encefaliti, infezioni disseminate; *Enterocytozoon bieneusi* è associato con diarrea, malassorbimento e colangiti. La diagnosi si basa essenzialmente su metodiche dirette, con colorazioni selettive volte a differenziare le spore dalle cellule e dal debris cellulare (colorazione Wartin-Starry).

Terapia - Nessun agente terapeutico specifico è attivo verso *Enterocytozoon bieneusi*. Albendazolo ha dimostrato, sia in vitro che in vivo, una discreta attività nei confronti degli altri microsporidi ed è consigliato per il trattamento delle forme intestinali e disseminate (non oculari) (39) (AII). La ART è associata con la risoluzione di tutte le forme intestinali nel momento stesso che si ottiene un recupero immunologico (CD4+ >100 cellule/μL). A tutti i pazienti con microsporidiosi dovrebbe essere offerta la ART come parte della gestione iniziale (40), sebbene con il controllo dell'infezione non si ottenga l'eliminazione del patogeno (41).

Esofagite da Candida

Epidemiologia - Tale patologia è in genere osservata in soggetti con conte dei linfociti T CD4+ < 200 cellule/ μ L (42). La maggior parte delle esofagiti da Candida è sostenuta da *C.albicans*, che sempre più spesso si dimostra resistente al fluconazolo. In questo ambito la resistenza di *C. albicans* al fluconazolo si accompagna all'emergere graduale di esofagiti sostenute da *C. non-albicans*, in particolare *C. glabrata* responsabile di particolari forme recidivanti in soggetti con immunodepressione avanzata (43).

Aspetti clinici e diagnostici - La candidiasi esofagea è occasionalmente asintomatica, ma spesso si manifesta con dolore e bruciore retrosternale, odinofagia. L'esame endoscopico rivela pseudomembrane biancastre a livello esofageo che possono progredire ad erosioni superficiali ricoperte o meno da essudato. La diagnosi si basa sulla visualizzazione endoscopica delle lesioni con dimostrazione istopatologica delle caratteristiche forme fungine e con isolamento culturale di *Candida sp.*.

Terapia - Il trattamento dell'esofagite da Candida deve essere effettuato con farmaci a diffusione sistemica. Qualsiasi trattamento deve essere continuato per almeno 14-21 giorni dopo miglioramento clinico. Il farmaco di elezione è fluconazolo, 200 mg/d PO o EV (si può arrivare fino a 400 mg/die), in alternativa itraconazolo (soluzione orale) 200 mg/d PO o EV. In caso di candidiasi da ceppi fluconazolo-R o nelle forme con fallimento clinico documentato è consigliata la somministrazione di voriconazolo 200 mg bid PO o EV oppure Caspofungin 70mg EV x 1 poi 50mg EV qd, oppure amfotericina B 0.3-0.7 mg/kg EV qd o amfotericina B liposomiale o in complesso lipidico 3-5mg/Kg ev ogni 24 ore.

Istoplasmosi

Epidemiologia - Si tratta di una affezione sostenuta da un fungo dimorfo, *Histoplasma capsulatum*, endemico in alcune aree degli USA, in America del Sud, in Africa: si trasmette per inalazione di microconidi della fase miceliale del parassita, ma una riattivazione di una forma latente può essere il meccanismo di malattia in alcuni particolari soggetti.

Aspetti clinici e diagnostici - La più comune presentazione clinica nei pazienti con AIDS è una malattia disseminata. I pazienti hanno generalmente febbre, astenia, perdita di peso: in circa il 50% dei casi sono presenti dolore toracico, sintomatologia respiratoria e dispnea (42). Uno shock settico, un interessamento neurologico o gastrointestinale o cutaneo si osservano in <10% dei casi. Nei pazienti HIV+ con conte dei linfociti T CD4+ più elevate prevale la forma a localizzazione solo polmonare. Un metodo rapido per la identificazione delle forme disseminate è la ricerca dell'antigene specifico nel sangue o nelle urine. *Histoplasma capsulatum* può essere isolato dal sangue, dal midollo osseo, da secrezioni respiratorie o da lesioni localizzate, ma sono necessarie 2-4 settimane per la dimostrazione microbiologica (42).

Terapia - Il trattamento di scelta è amfotericina B 0.7 mg/Kg/die ev per i primi 3-10gg (AI) (43) o amfotericina B liposomiale 4 mg/Kg/die ev, seguito da itraconazolo 200 mg per completare le 12 settimane di terapia nelle forme disseminate. Amfotericina deve essere proseguita per tutte le 12 settimane nei pazienti con interessamento meningeo (AII). In tutte le condizioni sopra citate alle 12 settimane deve seguire una terapia di mantenimento. Regimi alternativi sempre nella malattia disseminata possono essere: nella fase acuta (3-10 giorni o fino a miglioramento dei sintomi) itraconazolo 400 mg/die EV, per poi proseguire con itraconazolo soluzione orale 200 mg/die per os o fluconazolo 800 mg/die per os. In caso di malattia disseminata, ma meno severa, il regime di prima scelta sarà itraconazolo 200 mg per os ogni 8 ore per 3 giorni, seguita da 200 mg per os ogni

12 ore per 12 settimane. In caso di malattia moderata la terapia potrà essere fluconazolo 800 mg/die per os. Se si configura il quadro clinico di meningite, la terapia dovrà essere: amfotericina B o amfotericina B liposomale per 12-16 settimane. Sebbene i pazienti siano a basso rischio per una recidiva della micosi sistemica quando salgono i linfociti T CD4+ >100 cellule/ μ L in risposta alla ART, il numero di pazienti finora valutato è troppo scarso per raccomandare eventuali discontinuazioni della profilassi secondaria che dovrà essere: itraconazolo 200 mg/die x os o in alternativa: amfotericina B 1 mg/Kg la settimana o 2 volte la settimana per via endovenosa.

Coccidioidomicosi

Epidemiologia - E' una affezione che si manifesta come forma polmonare o disseminata, sostenuta da *Coccidioides immitis*, un fungo residente in particolare nel Sud-Ovest degli USA e nel Nord del Messico. Entrambe le forme cliniche si presentano in soggetti HIV+ con conte dei linfociti T CD4+ < 250 cellule/ μ L. L'uso della ART sembra aver ridotto la frequenza di infezione in questa popolazione.

Aspetti clinici e diagnostici - Le forme cliniche più rilevanti sono la malattia disseminata e le meningiti. La malattia disseminata è associata a linfadenopatia generalizzata, lesioni cutanee nodulari o ulcerative, coinvolgimento epatico, midollare e articolare. Nei casi ad interessamento meningeo l'esame del liquor dimostra pleiocitosi a linfociti, glicorrachia diminuita. L'interessamento polmonare residuo si manifesta con lesioni nodulari a moneta o lesioni cavitarie residue. La diagnosi si basa sull'isolamento culturale dal campione clinico o sulla dimostrazione delle tipiche sferule all'esame istopatologico. Rara è l'identificazione del patogeno tramite emocolture.

Terapia - Le forme polmonari lievi o moderate devono essere trattate con itraconazolo soluzione orale 200 mg 2 volte al dì x os o ev oppure con fluconazolo 400 mg per os ogni 24 ore per 3-12 mesi. Per quanto riguarda la forma localmente severa o disseminata si avvalgono di un trattamento con amfotericina B 0.6-1 mg/Kg /die per 7 gg poi 0.8 mg/Kg a dì alterni o amfotericina B su base lipidica 3-5 mg/Kg ev fino a miglioramento clinico seguita da itraconazolo o fluconazolo per almeno 1 anno (AII) (44). La meningite da *Coccidioides* va trattata con fluconazolo 400-1000 mg per os ogni 24 ore e in alternativa con amfotericina B per via ev o itraconazolo 400-800 mg ogni 24 ore o voriconazolo alla dose di 6 mg/Kg per via ev ogni 12 ore (AII) (44, 45). Itraconazolo (200 mg x 2/d) o fluconazolo (400 mg/d) dovrebbero poi essere utilizzati per la profilassi secondaria (AII).

Criptococcosi

Epidemiologia - La quasi totalità delle infezioni criptococciche in pazienti con infezione da HIV è causata da *Cryptococcus neoformans* variante *neoformans*. *C. neoformans* ha una distribuzione ubiquitaria. In assenza di deficit immunologici solo eccezionalmente si possono osservare infezioni nell'uomo: nei soggetti con infezione da HIV la Criptococcosi si manifesta quando il numero dei linfociti T CD4+ si attesta su valori al di sotto di 200/ μ L, di solito in condizioni di profonda immunosoppressione con valori dei linfociti T CD4 < 50 cellule/ μ L. Anche l'incidenza di questa patologia è notevolmente diminuita da quando è possibile trattare l'infezione da HIV con una ART efficace (46).

Aspetti clinici e diagnostici - La meningoencefalite è la principale manifestazione clinica della Criptococcosi. Il decorso può essere subacuto o cronico, ma l'esito è comunque è letale in assenza di un trattamento specifico. Le più frequenti manifestazioni cliniche sono cefalea, nausea, vomito, anoressia, deficit dei nervi cranici, sonnolenza, deterioramento della memoria e dell'ideazione. La

febbre non è costante e la rigidità nucale, principale segno di irritazione meningea, può mancare. In circa il 20% dei casi è contemporaneamente presente un interessamento polmonare, talora con escavazione, talora è possibile osservare coinvolgimento cutaneo o osseo. L'esame del liquido cerebro spinale (LCS) evidenzia aspetto limpido, aumento della pressione e delle proteine, glicocorrachia ridotta: le cellule di rado superano 20/μL, (meningite ipoglicocorrachia a liquor limpido). Confusione mentale, ipertensione endocranica, titoli di antigene liquorale > 128 e cellule < 6/μL costituiscono fattori prognostici negativi in corso di AIDS. In alcuni casi è possibile osservare una Criptococcosi disseminata, la quale più frequentemente si manifesta con un interessamento respiratorio che meningeo. In qualche caso possono essere osservate lesioni cutanee abbastanza caratteristiche. Per quanto riguarda la diagnosi, nei pazienti con meningoencefalite criptococcica l'esame del liquor con inchiostro di china è positivo nel 30-60%: la capsula non colorata delimita un alone chiaro intorno al criptococco (aspetto a uovo fritto). La ricerca dell'antigene criptococcico nel liquor dà risultati positivi in oltre il 90% dei casi, *C. neoformans* è isolato dal liquor nel 50%-70% dei casi, dal sangue nel 75% dei casi. Il titolo antigenico su liquido cerebrospinale è utile per valutare la gravità dell'infezione e l'efficacia della terapia. Anche la ricerca dell'antigene criptococcico nel siero e le colture da sangue periferico sono strumenti utili nella diagnosi delle forme cerebrali ed extracerebrali (47, 48).

Terapia - La terapia raccomandata è l'amfotericina B con o senza 5 flucitosina per le prime due settimane, quindi fluconazolo per ulteriori otto settimane o fino a quando si ottiene la negativizzazione colturale del liquor (AI). L'aggiunta della flucitosina all'amfotericina durante le prime due settimane di trattamento non crea grossi problemi di tolleranza e sembra ridurre il rischio di recidive. Questo approccio si associa ad risposta clinica nel 70% dei casi e a una mortalità inferiore al 10%. (AI). I sintomi da infusione di amfotericina possono essere controllati somministrando paracetamolo, o idrocortisone circa 30 minuti prima della somministrazione dell'antifungino (CIII). Durante il periodo di somministrazione della amfotericina è indispensabile monitorare gli effetti collaterali quali nefrotossicità e disturbi elettrolitici. Mantenere un'adeguata idratazione riduce il rischio di nefrotossicità (CIII). Le formulazioni lipidiche di amfotericina sono anche esse efficaci e meglio tollerate. Per quanto riguarda la formulazione di amfotericina liposomiale è consigliato somministrare 4 mg/kg al giorno.

I livelli ematici di picco della flucitosina devono rimanere al di sotto di 100 μg/ml ed essere monitorati soprattutto nei pazienti con compromissione renale al fine di evitare una mielosoppressione e la tossicità gastro-intestinale. La flucitosina dovrebbe essere somministrata in gravidanza solo nei casi in cui è indispensabile. Itraconazolo può essere somministrato in alternativa al fluconazolo dopo le prime due settimane, ma sembra essere meno efficace. La puntura lombare va ripetuta giornalmente nei pazienti con sintomi di ipertensione intracranica (AII): uno shunt cerebrale deve essere preso in considerazione se il paziente non tollera la rachicentesi oppure se la rachicentesi non è sufficiente a controllare i sintomi di ipertensione endocranica (BIII). La somministrazione di acetazolamide non sembra efficace per il trattamento dell'ipertensione intracranica. È necessario ripetere l'esame del LCS durante le prime due settimane di terapia se insorgono nuove manifestazioni cliniche, ma non è indispensabile nei pazienti che hanno un decorso clinico favorevole. Non ci sono correlazioni tra l'efficacia del trattamento e le variazioni del titolo antigenico del siero; al contrario la riduzione del titolo antigenico del liquor correla con l'efficacia terapeutica. Non esistono schemi alternativi standardizzati in caso di fallimento (persistenza di sintomi dopo le prime due settimane di trattamento o recidiva dopo un risposta iniziale). Nel caso che il paziente sia in trattamento con il solo fluconazolo si consiglia di somministrare amfotericina associata o no a flucitosina. In alternativa si può prendere in considerazione di aumentare la dose di fluconazolo in combinazione con flucitosina (BIII) oppure la somministrazione di voriconazolo (49, 56).

Profilassi - La profilassi secondaria, a vita, è indicata in tutti i pazienti con infezione da *C. neoformans* nei quali non si ha una risposta immunologica adeguata (CD4+ >200 cellule/μL e persistente (> 6 mesi) in seguito alla ART (CIII). È possibile eseguire un controllo del LCS per valutare sia la negatività della coltura che dell'antigene prima di sospendere la profilassi. La profilassi secondaria dovrà essere ripresa nell'eventualità di una ridiscesa dei linfociti al di sotto di 200 cellule/μL (AIII).

Tabella 5 - Terapia della Criptococcosi

	TERAPIA DI SCELTA E DURATA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningite	<p><u>Infezione acuta (terapia di induzione)</u></p> <p>Amfotericina B desossicolato 0,7 mg/kg EV/die ± flucitosina 25 mg/kg os X 4/die per 2 settimane (AI) o Amfotericina B liposomiale 4 mg/kg/die ± flucitosina 25 mg/kg os X 4/die per 2 settimane (AI)</p> <p><u>Infezione acuta (terapia di consolidamento)</u></p> <p>Fluconazolo 400 mg/die PO per 8 settimane o fino a alla negativizzazione della coltura del liquor (AI)</p> <p><u>Terapia di mantenimento</u> per tutta la vita a meno che il paziente ha la risalita dei linfociti CD4+ ≥ 200 c/μL per ≥ 6 mesi (profilassi secondaria) Fluconazolo 200 mg/die os (AI)</p>	<p><u>Infezione acuta (terapia di induzione)</u></p> <p>Amfotericina B desossicolato 0,7 mg/kg EV/die per 2 settimane Fluconazolo 400-800 mg/die os o EV in casi meno gravi Fluconazolo 400-800 mg/die os o EV ± flucitosina 25 mg/kg os X 4/die per 4-6 settimane (BII)</p> <p><u>Infezione acuta (terapia di consolidamento)</u></p> <p>Itraconazolo 200 mg X 2/die, pazienti non tolleranti o che hanno fallito con fluconazolo (BI)</p>	<p>Ripetute rachicentesi per il trattamento di sintomi di ipertensione endocranica (AI)</p> <p>La profilassi secondaria può essere sospesa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il paziente non è più sintomatico - risalita dei linfociti CD4+ ≥ 200 c/μL per ≥ 6 mesi (CIII) <p>Alcuni autori consigliano di ripetere l'esame del liquor (negativizzazione coltura e titolo) prima di sospendere la profilassi</p>

Infezioni da Mycobacterium avium complex

Epidemiologia - *Mycobacterium avium complex* (MAC) comprende *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*, identificabili mediante metodiche molecolari (Accuprobe, Gen-Probe, San Diego, California), test biochimici o spettrofotometria (57-58). Oltre il 90% di MAC isolati da pazienti con AIDS appartengono alla specie *M. avium*. Microrganismi del gruppo MAC sono ubiquitari, possono essere isolati dall'acqua, dal suolo, dalle piante e da altre fonti ma non sono state identificate specifiche situazioni epidemiologiche associate allo sviluppo di infezioni da MAC. L'infezione è acquisita per via inalatoria o per via enterica. Non è stata identificata la trasmissione interumana e non sembrano esistere quindi rischi di trasmissione per i conviventi e i contatti.

Aspetti clinici e diagnostici - Le infezioni disseminate da MAC in pazienti con HIV/AIDS generalmente insorgono in presenza di grave deficit immunitario con linfociti CD4+ < 50 cellule/μL. In queste condizioni di deficit immunitario è stata riportata un'incidenza che varia dal

10% al 40% (59-61). Tuttavia, in epoca ART, si è registrata una netta riduzione dei casi. Oltre al grave deficit immunitario altre condizioni associate ad una maggior incidenza di infezioni da MAC sono la pregressa infezione da CMV, la colonizzazione del tratto gastroenterico e/o respiratorio e i livelli di viremia plasmatica (HIV-RNA) > 100.000 copie/mL. Le infezioni da MAC si manifestano generalmente come infezioni setticemiche con interessamento di più organi. In pazienti con deficit immunologico meno pronunciato si possono avere anche infezioni localizzate (61-63). Nelle infezioni sistemiche le manifestazioni cliniche comprendono febbre, sudorazioni notturne, brividi, perdita di peso, diarrea, dolori addominali. Per quanto riguarda i sintomi obiettivi, si possono avere epato-splenomegalia e linfadenopatia. In corso di infezione da MAC i pazienti che in seguito all'inizio della ART manifestano un pronto ed efficace recupero immunologico possono manifestare sintomi del tutto sovrapponibili a quelli dell'infezione stessa ma dovuti al miglioramento delle difese immunitarie: si parla in tal caso di Sindrome da Immunoricostruzione (SIR) (64-66). In questa situazione gli esami microbiologici sono negativi. Nei pazienti con infezione disseminata da MAC sono frequenti anemia, incremento degli indici aspecifici di flogosi, e aumento della fosfatasi alcalina. La diagnosi si basa sull'isolamento in coltura di MAC da sangue, biopsia osteo midollare, e/o da altri campioni biologici sterili. Per le emocolture è consigliato eseguire il prelievo con Isolator e successivamente inoculo del sedimento in sistemi di coltura radiometrici (57, 58, 67). Come già ricordato, l'identificazione della specie può essere effettuata con test molecolari (Accuprobe), test biochimici o metodo cromatografico.

Terapia - La terapia prevede la somministrazione di almeno due farmaci attivi. La claritromicina è il farmaco principale (AI). Viene preferita alla azitromicina probabilmente perché la claritromicina è stata somministrata in numero superiore di casi ma anche perché sembra provocare una più rapida negativizzazione delle emocolture. Etambutolo è il secondo farmaco utilizzato (AI). Tuttavia l'aggiunta di un terzo farmaco come la rifabutina sembra migliorare la sopravvivenza e ridurre l'insorgenza di resistenze; sicuramente questa opzione deve essere presa in considerazione in pazienti con grave deficit immunitario ($CD4^+ < 50$ cellule/ μL) o con infezioni gravi ($> 2 \log_{10}$ colonie formanti unita/ml di sangue) o nell'eventualità che non si disponga di una ART efficace (CIII). Nell'evenienza che non sia possibile la somministrazione di rifabutina è possibile utilizzare un chinolonico (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglicoside per via parenterale (amikacina) (vedi Tabella 6 e 7). Il chinolonico o l'aminoglicoside possono essere anche aggiunti come quarto farmaco a claritromicina, etambutolo, rifabutina (CIII). Associazioni di quattro-cinque farmaci erano più frequentemente utilizzati in epoca pre-ART, ma non sono disponibili studi che dimostrino evidenti benefici clinici o microbiologici di questo approccio (68-82). Per quanto riguarda la terapia antiretrovirale in corso di infezione da MAC, nel caso che il paziente non abbia ancora iniziato l'ART, è possibile iniziare contemporaneamente i due trattamenti (anti-HIV e anti-MAC) o ritardare la ART di 1-2 settimane; se il paziente era già in trattamento va presa in considerazione l'ipotesi di un fallimento della ART in atto e, in ogni caso, di ottimizzare schema e dosaggi in relazione alle possibili interazioni farmacologiche. La risposta clinica con miglioramento dei sintomi e riduzione delle colonie/ml di sangue fino alla negativizzazione si osserva in genere dopo 2-4 settimane. La risposta è più lenta nei pazienti con grave deficit immunitario e più elevata conta batterica. In presenza di SIR con manifestazioni moderato-gravi si possono somministrare anti-infiammatori non steroidei (CIII), ma le forme più gravi possono richiedere un breve ciclo di terapia con steroidi (equivalente di 20-40 mg di prednisone al giorno per 4-8 settimane) (83-84) (CIII).

Profilassi - La profilassi primaria è indicata in pazienti HIV positivi quando il numero di $CD4^+$ risulta essere < 50 cellule/ μL e va protratta fino a sei mesi dopo che, per effetto della ART, il numero di linfociti risale al di sopra di 100 cellule/ μL . La profilassi secondaria, a vita, è indicata in tutti i pazienti con infezione da MAC nei quali non si ha una risposta immunologica adeguata ($CD4^+ > 100$ cellule/ μL e persistente (> 6 mesi) in seguito alla ART. La profilassi può essere

sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento anti MAC di un anno e quando si ottiene una adeguata risalita dei linfociti per oltre 6 mesi. La profilassi secondaria dovrà essere ripresa nell'eventualità di ridiscesa dei linfociti al di sotto di 100 cellule/ μ L (89-92).

Tabella 6 - Terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium complex*

	TERAPIA DI SCELTA E DURATA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
Mycobacterium Avium Complex (MAC)	<p>Almeno 2 farmaci (per alcuni autori sempre almeno 3 farmaci) Clarithromicina 500 mg X 2 os (AI) + Etambutolo 15 mg/kg/die os (AI)</p> <p>Prendere in considerazione sempre il terzo farmaco in pazienti con CD4+ < 50 c/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace</p> <p>Rifabutina 300 mg/die os(AI) (verificare interazioni farmacologiche) (CIII)</p> <p>Durata della terapia per tutta la vita (profilassi secondaria) a meno che il paziente abbia la risalita dei linfociti CD4+ \geq 100 c/μL per \geq 6 mesi</p> <p>Clarithromicina 500 mgX2 os (AI) o Azitromicina 500 mg/die os (AII) + Etambutolo 15 mg/kg/die os (AII) \pm Rifabutina 300 mg/die os (CI)</p>	<p>In sostituzione della Claritromicina</p> <p>Azitromicina 500-600 mg/die os (AII)</p> <p>Alternativi terzo, quarto antibiotico in pazienti con forme più gravi di infezione (CIII)</p> <p>Ciprofloxacina 500-750 mg X2 oso Levofloxacina 500 mg/die PO Amikacina 10-15 mg/kg/die ev</p>	<p>AINS (anti-infiammatori non steroidei possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla SRI in corso di ART (CIII)</p> <p>In caso di mancata risposta breve ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) (CIII)</p> <p>La profilassi secondaria può essere sospesa in caso dopo aver completato aleno 12 mesi di terapia se (BII):</p> <ul style="list-style-type: none"> - il paziente non è più sintomatico - risalita dei linfociti CD4+ \geq 100 c/μL per \geq 6 mesi

Tabella 7 - Eventi avversi correlati

- Claritromicina e azitromicina possono provocare nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, incremento delle transaminasi e ipersensibilità. La claritromicina non dovrebbe essere somministrata a dosi superiori a 1g al giorno perché tali dosi sono state associate ad un'aumentata mortalità.
- In corso di gravidanza è preferibile utilizzare l'azitromicina al posto della claritromicina considerato che sono riportati effetti teratogeni negli animali (85-88).
- La rifabutina, a dosaggi \geq 450 mg al giorno, è gravata da maggiore incidenza di effetti collaterali compresa l'insorgenza di uveite quando somministrata in associazione a claritromicina o altri farmaci che inibiscono il citocromo 3A4.

Infezioni batteriche del tratto gastro-intestinale

Epidemiologia - *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* sono i batteri più frequentemente responsabili di gastroenteriti nei pazienti HIV positivi. Le infezioni da *Salmonella*, acquisite per via alimentare con l'assunzione di cibo contaminato (in particolare carne di pollo e uova non ben cotte), sono forse favorite dalla parziale acloridria indotta dal virus stesso. Due studi negli USA e in Europa riportano una frequenza di salmonellosi nei soggetti HIV+ 20-100 volte superiore a quella osservabile nella popolazione generale (93-96). Anche per le infezioni da *Campylobacter spp* il rischio di malattia nei soggetti HIV positivi è fino a 39 volte più elevato che nella popolazione HIV negativa; i soggetti interessati sono prevalentemente omosessuali maschi e le specie di *Campylobacter* coinvolte possono essere anche diverse da *C. jejuni*. Nei soggetti con infezione HIV anche il rischio di shigellosi è superiore rispetto alla popolazione generale; le infezioni da *Shigella* possono avere un decorso più o meno grave e possono complicarsi con una setticemia (99).

Aspetti clinici e diagnostici - In generale le infezioni batteriche gastro-enteriche in questa popolazione possono avere frequenti ricadute e recidive. Le forme da *Salmonella* si manifestano come gastroenteriti auto-limitantesi, come forme protratte accompagnate a febbre, diarrea profusa, feci ematiche e perdita di peso, oppure come setticemie con o senza sintomi gastrointestinali (93-96). La immunocompromissione grave predispone alle forme generalizzate e l'isolamento dal sangue di *Salmonella spp* (salmonelle non tifoidee) impone che il soggetto sia valutato per la presenza di infezione da HIV. Un'altra caratteristica delle setticemie da *Salmonella* in pazienti HIV infetti è la tendenza a recidivare: in assenza di una terapia soppressiva cronica e in presenza di forte immunocompromissione recidive si verificano anche nel 45% dei casi (93). Le specie più frequentemente isolate sono salmonelle non tifoidee, in particolare *S. enteritidis* e *S. typhimurium*. Nei soggetti con infezione HIV anche le forme da *Campylobacter* hanno un decorso più grave con tendenza alla generalizzazione del processo e al coinvolgimento extraintestinale quando l'immunocompromissione è più grave (97, 98). E' stata riportata anche la tendenza a ricadute, spesso correlate all'acquisizione di una antibiotico resistenza in corso di trattamento (100, 101). *Shigella* causa infezioni febbrili acute con feci sanguinolente, spesso associate a batteriemia (99). La diagnosi eziologica richiede l'isolamento del batterio dalle feci o dal sangue. L'emocoltura va sempre prelevata in pazienti con infezione da HIV e diarrea, in considerazione dell'alta percentuale di forme setticemiche in questa popolazione. Nell'ambito delle campilobacteriosi vi possono essere difficoltà nell'identificare specie diverse da *C. jejuni* se non vengono utilizzate speciali procedure. L'esame endoscopico può essere utile, ma non diagnostico: possono essere dimostrate lesioni ulcerative simili a quelle indotte da CMV, e in questi casi solo l'esame istopatologico può essere utile.

Terapia - Nei pazienti con infezione da HIV, considerato che il rischio di batteriemia in corso di gastroenterite da *Salmonella* è elevato, è indicato somministrare una antibiotico terapia adeguata (BIII) (vedi Tabella 8). Il farmaco di scelta è la ciprofloxacina (10) (AIII). Anche gli altri chinoloni sono efficaci, sebbene non siano disponibili adeguati studi clinici (BIII). In alternativa si possono somministrare cotrimoxazolo o cefalosporine a spettro esteso (es. ceftriaxone, cefotaxime) (BIII). E' raccomandato valutare la sensibilità in vitro di *Salmonella*. Non ben definita è la durata del trattamento. Nelle forme di gastroenterite lieve la antibiotico somministrazione può protrarsi per 7-14 giorni; questa previene anche la generalizzazione del processo e le localizzazioni extra intestinali (BIII). In caso di grave immunocompromissione ($CD4^+ < 200$ cellule/ μ L e di sepsi è opportuno prolungare la terapia per 4-6 settimane (BIII); lo sfebbramento può verificarsi anche dopo 5-7 giorni. Il trattamento delle infezioni da *Campylobacter spp* non è ben standardizzato e l'aumento dei ceppi con resistenza ai chinolonici pone qualche problema. Un approccio adeguato prevede di iniziare con un chinolone (ciprofloxacina) o un macrolide (azitromicina), modificare lo

schema in relazione ai test di sensibilità dell'isolato, proseguire la terapia per un totale di 7 giorni (BIII). In caso di batteriemia è consigliato aggiungere un secondo antibiotico attivo (es aminoglicoside) e prolungare la durata del trattamento per almeno 2 settimane (CIII). Il trattamento della shigellosi consiste nella somministrazione di un chinolonico per 3-7 giorni (AIII): in alternativa cotrimoxazolo sempre per 3-7 giorni o azitromicina per 5 giorni (BIII). Da ricordare l'aumento di resistenza al cotrimoxazolo di *Shigella* e il rischio di reazioni allergiche al cotrimoxazolo in soggetti HIV positivi. Il trattamento della gastroenterite da *Shigella* permette di ridurre l'intensità dei sintomi e di ridurre il rischio di casi secondari (AIII) (102). Nei pazienti con sepsi è consigliabile proseguire il trattamento per 2 settimane (AIII) con uno degli antimicrobici indicati. Un aspetto importante della terapia delle infezioni batteriche del tratto gastro-enterico riguarda la valutazione della sensibilità dell'isolato, problemi di malassorbimento, infezioni extra intestinali, reazioni avverse degli antimicrobici che possono ridurre l'efficacia terapeutica degli stessi. Durante il trattamento non è necessario prelevare coproculture di controllo se i sintomi sono controllati, al contrario è indicato qualora i sintomi persistano o per ragioni di sanità pubblica sia necessario documentare la negativizzazione della coprocultura. I chinolonici sono sconsigliati in gravidanza e in soggetti di età inferiore a 18 anni. In questa situazione, al posto dei chinoloni vengono prescritte cefalosporine a spettro esteso, cotrimoxazolo o azitromicina (CIII) sulla base del test di sensibilità dell'isolato. Tuttavia, considerato che la ciprofloxacina è stata somministrata in oltre 200 donne gravide senza che siano state osservate malformazioni del neonato, si possono somministrare chinolonici in donne gravide se l'infezione è causata da ceppi resistenti ad altri antibiotici (CIII). In gravidanza va fatta attenzione anche al rischio di iperbilirubinemia e *kernicterus* nel neonato quando vengono somministrati sulfamidici in prossimità del parto.

Profilassi - I fluorochinoloni, usualmente ciprofloxacina se attivo, sono usati nel trattamento soppressivo cronico (profilassi secondaria) dei pazienti HIV positivi con diagnosi di setticemia da *Salmonella* quando l'isolato è sensibile (BII). La terapia soppressiva cronica non viene usualmente consigliata nel caso di setticemia da *Campylobacter* o da *Shigella* (EIII). Nel caso di gastroenterite da *Salmonella* o da *Campylobacter* nei familiari di un soggetto HIV positivo è indispensabile prescrivere attente norme di igienico sanitarie e il controllo della coprocultura per confermare l'avvenuta negativizzazione della coprocultura (CIII).

Tabella 8 - Terapia in pazienti con infezione da HIV/AIDS con Infezioni batteriche del tratto gastro-intestinale

	TERAPIA DI SCELTA E DURATA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
<i>Salmonella</i>	<p><u>Gastroenterite da Salmonella</u></p> <p>Ciprofloxacina 500-750 mg X 2/die os o 400 mgX2/die ev (AIII)</p> <p>Durata</p> <p>Forme lievi senza sepsi, 7-14 giorni (BIII) CD4 < 200 c/μL e/o sepsi ≥ 4-6 settimane (BIII)</p> <p><u>Terapia soppressiva cronica</u></p> <p>Sepsi da Salmonella, ciprofloxacina 500 mgX2/die os (BII)</p> <p>Forme lievi possibile non trattare a meno che i sintomi persistono a lungo</p> <p>Schema terapeutico ottimale non standardizzato.</p>	<p>Cotrimoxazolo os o ev (BIII)</p> <p>Cefalosporine di 3° generazione (es ceftriaxone o cefotaxime ev) (BIII)</p>	<p>Raccomandato il trattamento a causa rischio di sepsi in soggetti HIV + (BIII)</p> <p>Nuovi chinoloni (es levofloxacina o moxifloxacina) possono essere efficaci come ciprofloxacina (BIII)</p> <p>Aumento dei ceppi resistenti ai chinoloni</p>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<p>Schemi possibili: ciprofloxacina 500 mgX2 os/die (BIII), o azitromicina 500 mg/die os, considerare l'associazione di un aminoglicoside nei pazienti con sepsi (CIII)</p> <p>Durata</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infezioni lievi-moderate 7 giorni, - Sepsi almeno 2 settimane - Fluorochinolone ev o os per 3-7 giorni (AIII) - Nei pazienti con sepsi 2 settimane (AIII) 		<p>Terapia adeguata in base ai test di sensibilità</p> <p>Non definito ruolo dell'aminoglicoside</p>
<i>Shigella</i>		<p>Cotrimoxazolo F 1 cp X 2/die os per 3-7 giorni (BIII) o Azitromicina 500 mg/die PO il 1 giorno, quindi 250 mg/die per 4 giorni (BIII)</p>	<p>Terapia riduce durata della malattia e previene diffusione dell'infezione</p> <p>Possibilità di resistenza a cotrimoxazolo</p>

Infezione da Citomegalovirus

Epidemiologia - L'avvento della ART ha profondamente modificato la frequenza anche di questa infezione opportunistica che precedentemente veniva osservata in circa il 30% dei pazienti con infezione da HIV (103-105).

Aspetti clinici e diagnostici - Nei pazienti con infezione latente da Citomegalovirus (CMV), questa si può riattivare in presenza di un severo grado di immunodepressione (solitamente CD4 <50 cellule/ μ L), determinando una malattia d'organo o disseminata. La patologia d'organo più frequente è decisamente la retinite, solitamente monolaterale. Nell'interessamento periferico la sintomatologia è rappresentata dalla comparsa di scotomi e/o da difetti della visione periferica, nelle forme centrali, con interessamento della macula, si verifica una perdita dell'acuità visiva e difetti della visione centrale. Il quadro oftalmoscopico è caratterizzato dalla presenza di infiltrati perivascolari, tipicamente descritti come retinite focale necrotizzante con o senza emorragie intraretiniche. In assenza di ART e/o di terapia specifica anti-CMV, la retinite progredisce generalmente in un periodo di 10 - 21 giorni. In presenza di una retinite da CMV, il rapido aumento dei linfociti CD4+ che spesso segue l'inizio della terapia HAART può determinare lo sviluppo di una vitreite come epifenomeno di una sindrome da immunoricostruzione (103). La seconda localizzazione in ordine di frequenza è la colite, che si verifica in una percentuale compresa tra il 5 e il 10% di pazienti affetti da AIDS e da citomegalovirosi (104). I sintomi predominanti di tale infezione sono: febbre, anoressia, calo ponderale, dolore addominale e diarrea profusa. Importanti complicazioni, con esito potenzialmente mortale, possono essere perforazioni ed emorragie mucose. La localizzazione esofagea insorge in una percentuale di pazienti <5-10% ed ha come sintomi principali febbre, odinofagia, nausea e saltuariamente dolore retrosternale o epigastrico (104). La polmonite da CMV è un evento raro ed esordisce con sintomi simili a quelli della PCP, febbre, dispnea da sforzo, tosse non produttiva. La radiografia del torace evidenzia la presenza di infiltrati interstiziali. La localizzazione del CMV nel sistema nervoso centrale può determinare quadri di: demenza, ventricolo-encefalite e poliradiculomielite ascendente (105). Il quadro clinico della demenza può essere sovrapponibile a quello della AIDS dementia. L'analisi chimico-fisica del liquor evidenzia pleocitosi linfocitaria (anche se a volte possono essere presenti anche neutrofili), glucosio normale o lievemente diminuita e un valore di proteine normale o aumentato. Il quadro clinico della ventricolite presenta un decorso più acuto, con la comparsa di segni neurologici focali e il frequente coinvolgimento di nervi cranici con paresi o nistagmo. L'esito è rapidamente fatale. Il quadro neuroradiologico caratteristico è quello di un enhancement periventricolare. La poliradiculomielite da CMV determina una sindrome simil-*Guillain-Barré* caratterizzata da ritenzione urinaria e indebolimento progressivo degli arti inferiori, che progredisce nelle settimane successive fino a determinare un'assenza di controllo sfinterico e una paralisi flaccida. L'esame chimico-fisico liquorale evidenzia una pleocitosi neutrofila accompagnata da ipoglicorachia e iperproteinorachia. La diagnosi di infezione disseminata da CMV può essere effettuata rapidamente mediante l'identificazione dell'antigene immediato-precoce pp65 o del DNA virale nei leucociti del sangue periferico. La reazione a catena della polimerasi (PCR) viene usata soprattutto per la dimostrazione del DNA virale nel liquor dei pazienti con interessamento del sistema nervoso centrale (106-108). La conferma della compromissione dei vari organi può essere ottenuta con l'esame istopatologico. Infatti, la presenza di inclusi nucleari che conferiscono il caratteristico aspetto a "occhio di gufo" è facilmente rilevabile all'osservazione microscopica dei frammenti bioptici. Infine, per quanto riguarda, la retinite la diagnosi si basa sul riscontro del caratteristico quadro oftalmoscopico.

Terapia - La terapia per l'infezione da CMV, sia per le forme disseminate che a localizzazione d'organo, comprende una fase d'induzione e una di mantenimento (108-111) (AI). Si vedano i dettagli in Tabella 9. Il monitoraggio della retinite da CMV richiede controlli oftalmoscopici ravvicinati: dopo il completamento della terapia d'induzione, 1 mese dopo l'inizio della terapia e

mensilmente fino a che il paziente assume il trattamento. Gli effetti collaterali di ganciclovir comprendono soprattutto alterazioni della crasi ematica con neutropenia e trombocitopenia, mentre quelli relativi a foscarnet riguardano soprattutto anemia, nefrotossicità con la possibile comparsa di diabete insipido, alterazioni elettrolitiche e disfunzioni neurologiche. La comparsa di crisi epilettiche è stata riportata in caso di trattamento sia con ganciclovir sia con foscarnet. Cidofovir è associato a nefrotossicità dose-dipendente e ad ipotonia.

Profilassi - La profilassi primaria non è raccomandata. In presenza di elevati titoli di CMVDNA o di antigenemia pp65 e di $CD4 < 100$ cellule/ μL alcuni autori suggeriscono di effettuare una “*pre-emptive therapy*” (112, 113), che attualmente può essere effettuata con valganciclovir 900 mg ogni 24 ore (113). La terapia di mantenimento nelle retinite da CMV può essere interrotta per risalita stabile del valore dei linfociti $CD4^+$ post-HAART al di sopra delle 100 cellule/ μL , ma anche in questi casi sarà necessario uno stretto monitoraggio clinico, viste le segnalazioni, seppur rare, di recidiva di retinite in soggetti con buona risposta viro-immunologica (114).

Tabella 9 – Terapia per l'infezione da Citomegalovirus

	TRATTAMENTO	TERAPIA DI MANTENIMENTO	NOTE
Retinite	Per lesioni che pongono a rischio immediato la vista: impianto intraoculare di ganciclovir + valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore (AI) Per lesioni periferiche: Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore per 14-21 giorni (AII)	Valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore	Con l'impianto oculare di ganciclovir va sempre somministrata anche la terapia per via generale per l'elevato rischio di retinite all'occhio controlaterale e di localizzazioni viscerali
	Ganciclovir 5mg/kg e.v. ogni 12 ore per 14-21 giorni oppure Foscarnet 60 mg/kg e.v. ogni 8 ore o 90 mg/kg e.v. ogni 12 ore x 14-21 giorni, oppure Cidofovir 5mg/kg e.v. per 2 settimane (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina e.v. e Probenecid 2 g per os 3 ore prima della somministrazione di Cidofovir, 1 g 2 ore dopo la somministrazione e 1 g 8 ore dopo la somministrazione (in totale 4 g) oppure Ripetere la somministrazione intravitreale con formivirsen (soltanto per le recidive, non come terapia iniziale)	Valganciclovir 900 mg ogni 24 ore Foscarnet 90-120 mg/kg e.v. ogni 24h Cidofovir 5mg/kg a settimane alterne (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina e.v. e probenecid orale	
Polmonite	Ganciclovir/valganciclovir come nella retinite		
Encefalite o ventricolite	Il trattamento non è codificato, tuttavia si dovrebbe utilizzare lo schema Ganciclovir/valganciclovir o Foscarnet come nella retinite		
Poliradicolopatia lombo-sacrale	Ganciclovir come nella retinite, anche se va considerata l'associazione Ganciclovir/foscarnet, soprattutto se il paziente aveva già effettuato un trattamento per il citomegalovirus. Appena possibile effettuare lo switch a Valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore		
Colite/esofagite	Ganciclovir 5mg/kg e.v. ogni 12 ore per 3-6 settimane. oppure Foscarnet 90 mg/kg ogni 12 ore oppure Valganciclovir 900 mg per os ogni 24 ore		Bisognerebbe sostituire la terapia e.v. con quella per os appena possibile soprattutto se la severità dei sintomi lo consente e se non vi sono problemi di assorbimento. Non c'è accordo sulla necessità di effettuare una terapia di mantenimento, eccezion fatta per gli episodi recidivanti

Infezione da Herpes Simplex

Epidemiologia - Le infezioni da herpes simplex virus di tipo 1 (HSV1) e 2 (HSV2) sono molto comuni con una prevalenza di HSV1 tra gli adulti che si avvicina all'80%, mentre HSV2 negli USA è oltre il 20% (115).

Aspetti clinici e diagnostici - La manifestazione clinica più frequente per HSV1 è la localizzazione oro-labiale, mentre per HSV2 è quella genitale. Nei pazienti severamente immunocompromessi (CD4 < 100 cellule/ μ L) HSV2, spesso documentato come resistente ad aciclovir, può determinare un quadro caratterizzato da estese e profonde ulcerazioni genitali o perineali. Le comuni localizzazioni di HSV come cheratite o encefalite non differiscono da quelle riscontrate nei pazienti HIV negativi, ma possono manifestarsi, a volte, con quadri clinici più gravi. Infatti, la retinite erpetica si manifesta con una necrosi retinica acuta, a volte nell'ambito di un'encefalite erpetica. Le infezioni muco-cutanee o oftalmiche da HSV vengono di solito diagnosticate sulla base della presenza delle lesioni caratteristiche. La ricerca del virus su liquor in corso di encefalite può avvenire mediante coltura, ma soprattutto mediante la ricerca del DNA virale con metodica PCR.

Terapia e possibili effetti collaterali – Si veda la Tabella 10. Famciclovir, valaciclovir e aciclovir possono determinare occasionalmente disturbi gastroenterici quali nausea, vomito e diarrea. Molto più raramente è stata descritta un'alterazione della funzionalità renale nei pazienti trattati con valaciclovir o con aciclovir. Tale alterazione è più frequente nei soggetti trattati con alte dosi di aciclovir per via endovenosa, nei quali bisognerà monitorare la funzionalità renale sia ad inizio terapia che almeno settimanalmente. Rarissimi episodi di porpora trombotica trombocitopenica sono stati descritti in pazienti con infezione da HIV e trattati con alte dosi di valaciclovir (116).

Tabella 10 – Terapia per l'infezione da Herpes Simplex

	TERAPIA DI SCELTA	TERAPIA ALTERNATIVA
Herpes simplex orale o genitale	Aciclovir 5 mg/kg (infuso in 1 ora) ogni 8 ore per 7 giorni o 400 mg x os 5 volte al di per 14-21 giorni oppure Negli episodi ricorrenti di herpes genitale Famciclovir 500 mg ogni 12 ore per os per 7 gg o Valaciclovir 1 gr ogni 12 ore per 5-10 giorni	Per la soppressione cronica: Valaciclovir 1 gr ogni 12 ore o Famciclovir 500 mg ogni 12 ore o Aciclovir 400-800 mg ogni 8-12 ore
Episodi ricorrenti di herpes genitale	Aciclovir 400 mg ogni 8 ore per 5-10 giorni o Famciclovir 500 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni o Valaciclovir 500 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni	
Herpes simplex orale o genitale	Aciclovir 5 mg/kg (infuso in 1 ora) ogni 8 ore per 7 giorni o 400 mg x os 5 volte al di per 14-21 giorni oppure Negli episodi ricorrenti di herpes genitale Famciclovir 500 mg ogni 12 ore per os per 7 gg o Valaciclovir 500 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni	Per la soppressione cronica: Valaciclovir 500 mg ogni 12 ore o Famciclovir 500 mg ogni 12 ore o Aciclovir 400-800 mg ogni 8-12 ore
Episodi ricorrenti di herpes genitale	Aciclovir 400 mg ogni 8 ore per 5-10 giorni o Famciclovir 500 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni o Valaciclovir 500 mg ogni 12 ore per 5-10 giorni	

Infezioni da virus della Varicella – Zoster (VZV)

Epidemiologia - Circa il 95% della popolazione adulta presenta anticorpi per il virus VZV e la recidiva sotto forma di herpes zoster si verifica nel 3-5% dei soggetti, con prevalenze più elevate nei pazienti immunocompromessi e negli anziani. In particolare, nei soggetti HIV positivi l'incidenza di herpes zoster è da 15 a 25 volte più elevata rispetto alla popolazione generale e da 3 a 7 volte più elevata rispetto agli anziani. Questa patologia può verificarsi in presenza di qualunque conta di linfociti CD4+ ed è anche stata descritta durante la fase d'immunoricostruzione (117).

Aspetti clinici e diagnostici - L'insorgenza delle caratteristiche lesioni vescicolari è preceduta, nel dermatomero affetto, da sintomi sensitivi quali bruciore intenso. La disseminazione cutanea e il coinvolgimento viscerale sono stati descritti, ma sono rari e più caratteristici della severa immunodepressione. Le complicanze più temibili sono quelle oftalmiche. La retinite necrotica esterna è una complicanza caratteristica nel paziente HIV-positivo severamente immunocompromesso, i.e. CD4<50 cellule/ μ L. Si tratta di una retinopatia rapidamente progressiva che può portare alla cecità; è associata ad un comune herpes zoster dermatomero ed è caratterizzata da opacità oculari multiple, ma in assenza di alcun segno d'infiammazione (118, 119). La retinite necrotizzante acuta si manifesta, invece, ad un valore di CD4 più elevato, e può portare a vitreite e a distacco di retina. Le complicanze neurologiche includono la meningoencefalite, la mielite e anche il coinvolgimento di altri nervi cranici (120).

Profilassi - La vaccinazione nei confronti della varicella, in precedenza controindicata nei pazienti con infezione da HIV, sembra essere sicura ed efficace nei pazienti con una conta di linfociti CD4+ > 400 cellule/ μ L, come dimostrato in uno studio placebo-controllato (121). Tale vaccinazione dovrebbe, per lo meno, essere considerata.

Terapia – Si veda Tabella 11.

Tabella 11 – Terapia per l'infezione da virus della Varicella – Zoster (VZV)

	TERAPIA DI SCELTA	TERAPIA ALTERNATIVA/NOTE
Herpes zoster Non grave	Aciclovir 800 mg 5 volte al giorno per os o Famciclovir 750 mg ogni 24 ore per os oppure 500 mg ogni 12 ore oppure 250 mg ogni 8 ore sempre per os e per 7 giorni o Valaciclovir 1g ogni 8 ore per os per 7 giorni	In caso di progressione clinica passare alla terapia e.v.
Grave	Aciclovir 10-12 mg/kg e.v. (infusione in un'ora) ogni 8 ore per 7-14 giorni.	Nei pazienti anziani la dose va portata a <7,5 mg/kg. In caso di nefrotossicità e di miglioramento del paziente si può arrivare a 5 mg/kg ogni 8 ore

Virus JC

Epidemiologia - La sieroprevalenza per il virus JC, un poliovirus ubiquitario, arriva all'80% e si assume che vi sia una forma latente d'infezione che si riattiva soltanto in presenza di alterazioni immunitarie.

Aspetti clinici e diagnostici - Non vi sono sintomi noti di malattia acuta da virus JC. La leucoencefalite multifocale progressiva (PML) è l'unica malattia causata da questo virus (122). Benché nella PML vi sia un ampio spettro di sintomi dovuti alle possibili diverse localizzazioni delle aree di demielinizzazione, i segni clinici e il decorso della malattia hanno molte caratteristiche comuni. In aggiunta ai disturbi cognitivi, che possono andare dalla difficoltà di concentrazione alla demenza, alcuni segni neurologici focali sono caratteristici della PML: l'emiparesi che viene frequentemente riscontrata così come disturbi del linguaggio e della vista. Il sospetto clinico di PML deve inizialmente essere confermato radiologicamente mediante una risonanza magnetica cerebrale che potrà mostrare delle lesioni della sostanza bianca iperintense in T2 ed ipointense in T1-w e che, di solito, non mostrano *enhancement* da gadolinio o effetto massa. Per la diagnosi differenziale bisognerà considerare un'infezione da HHV-6 (123) o la leucoencefalite da HIV (124).

Terapia – Si veda Tabella 12.

Tabella 12 – Terapia per l'infezione da virus JC

	TERAPIA DI SCELTA	NOTE
Virus JC Leucoencefalite multifocale progressiva	La HAART ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza di questi pazienti	<ul style="list-style-type: none">- La Citarabina non è risultata efficace in studi controllati- La Camptotecina ha rallentato la progressione della malattia in un paziente.- L'uso di Cidofovir è tuttora controverso (125).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Palella JF Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity among patient with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *JAIDS* 2002;29: 388-95.
3. Connick E, Lederman MM, Kotsin BL et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000;181:358-63.
4. Carr A, Marriott D, Field A et al. Treatment of HIV-1- associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351:256-61.
5. Murdaca G, Campelli A, Setti M et al. Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [letter] *AIDS* 2002;16:304-5.
6. Tantisriwat W, Tebas P, Clifford DB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-4.
7. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR et al Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitors therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:252-5.
8. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162:97-9.
9. Wislez M, bergor E, Antoine M et al. Acute respiratory failure Following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:847-51.
10. Mastroianni CM, Trinchieri V, Santopadre P, et al. Acute clinical hepatitis in an HIV-seropositive hepatitis B carrier receiving protease inhibitor therapy. *AIDS* 1998; 12:1939-1940.
11. Lanzafame M, Trevenzolo M, Carretta G et al. Mediastinal lymphadenitis due to cryptococcal infection in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy. *Chest* 1999;116:848-9.
12. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1900-2.
13. Giudici B, Vaz B, Bossolasco S et al. Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response. *Clin Infect Dis* 2000;30:95-9.
14. DeSimone JA, Pomerantz TJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
15. Tuomala RE, Kalish LA, Zorilla C et al. Changes in total, CD4+, and CD8+ lymphocytes during pregnancy and 1 year post partum in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1997;89:967-74.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. Opinion: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Number 158, September, 1995.
17. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician* 1999;59:1813-8.
18. Phair JP, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322:161-5.
19. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1301-6.

20. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001;120:1888–93.
21. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 12:792–802.
22. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1451–7.
23. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36:645–1.
24. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1747–55.
25. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1681-91.
26. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11:1–17.
27. Porter SB, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous System in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327: 1643-48.
28. Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski DM, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992;116:33–43.
29. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethaminesulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:268–75.
30. Ammassari A, Murri R, Cingolani A, De Luca A, Antinori A. AIDS-associated cerebral toxoplasmosis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219:209-22.
31. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000; 181:1635-42.
32. Flanigan TP, Whalen C, Toerner J, et al. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann. Intern Med* 1992;116:840-2.
33. White AC jr, Chappel CL, Hayat CS, et al. Paramomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1995;170:419-24.
34. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:124-9.
35. Wittner M, Weiss LM, eds. The microsporidia and microsporidiosis. Washington, DC:ASM Press, 1999.
36. Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms. *Int J Parasitol* 2000;30:795-804.
37. Deplazes P, Mathis A, Weber R. Epidemiology and zoonotic aspects of microsporidia of mammals and birds. *Contrib Microbiol* 2000;6:236-60.

38. Kotler DP, Orenstein JM. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. *Adv Parasitol* 1998; 40:321-49.
39. Molina JM, Chastang C, Coguel J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *J Infect Dis* 1998;177:1373-7.
40. Maggi P, Larocca AM, Quarto M. et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:213-7.
41. Goguel J, Katlama C, Sarfati C et al. Remission of AIDS-associated intestinal microsporidiosis with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1997;11: 1658-9.
42. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baler LM et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 1990;69:361-74
43. Johnson P, Wheat LJ, Cloud G et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9.
44. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A et al: Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:658-61.
45. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double blind trial. *Ann Intern Med* 2000;133: 676-86.
46. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:789-794.
47. Powderly WG. Cryptococcosis. In *AIDS Therapy*. Dolin R, Masur H, Saag M, eds. New York, NY: Churchill Livingstone, 1999:400-411.
48. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994;18:789-792.
49. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15–21.
50. Saag MS, Graybill JR, Larsen R et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30: 710-718.
51. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997;11:1463-1471.
52. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:291-296.
53. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
54. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-747.
55. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:793-798.
56. Larsen RA. Editorial response: A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:297-298.
57. Pfyffer GB, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium*: general characteristics, isolation, and staining procedures. In *Manual of clinical microbiology*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen

- JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC Eds. 8th Ed. pag 532-559. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.
58. Vincent V, Brown-Elliott BA, Jost KA Jr, Wallace RJ Jr. Mycobacterium: Phenotypic and genotypic identification. In Manual of clinical microbiology. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC Eds. 8th Ed. pag 560-584. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.
 59. Gordin FM, Chon DL, Sullam PM, et al. Early manifestation of disseminated *Mycobacterium avium* complex. Clin Infect Dis 1997;176:126-132.
 60. Havlik JA Jr, Horsburg CR Jr, Metchock B, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiological trends. J Infect Dis 1992;165:577-580.
 61. Benson CA. Disease due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. Clin Infect Dis 1994;(S18):218-222.
 62. Paker SJ, Cesario T, Williams JH Jr. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1998;109:389-393.
 63. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. J Infect Dis 1992;165:1082-1085.
 64. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, et al. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999;20:122-128.
 65. Race EM, Adelson, Mitty J, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998;351:252-255.
 66. Cabie A, Abel S, Brebion A, Desbois N, Sobesky G. Mycobacterial lymphadenitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:812-813.
 67. Heifets I, Lindholm Levy P, Libopnati J et al. Radiometric broth macrodilution method for determination of minimal inhibitory concentration (MIC) with *Mycobacterium avium* complex isolates: proposed guidelines. Denver CO: National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, 1993.
 68. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994;121:905-911.
 69. Benson CA. Treatment of disseminated disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;18 (Suppl 3):237-242.
 70. Jacobson MA, Yajko D, Northfelt D, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rifampin, ethambutol, and ciprofloxacin for AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. J Infect Dis 1993;168:112-119.
 71. Kemper CA, Meng RC, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Ann Intern Med 1992;116:466-472.
 72. Shafran SD, Singer J, Zarowney DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996;335:377-383.
 73. May T, Brel F, Beuscart C, et al. Comparison of combination therapy regimens for treatment of human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated bacteremia due to *Mycobacterium avium*. Clin Infect Dis 1997;25:621-629.
 74. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. Clin Infect Dis 1999;28:1080-1085.

75. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999;29:123-125.
76. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS* 1997;11:311-317.
77. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1993;329:898-904.
78. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:1234-1243.
79. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1990;113:358-361.
80. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998;178:1446-1449.
81. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998;27:1278-1285.
82. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31: 1245-52.
83. Graves M, Salvato P, Thompson C. MAIC and the effect of prednisone on disease progression in AIDS patients [Abstract]. Presented at the 11th International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, July 7-12, 1996.
84. Wormser GP, Horowitz H, Dworkin B. Low-dose dexamethasone as adjuvant therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2215-17.
85. Stadnicki SW, Kessedjian M-J, Stadler J, Tachibana M. Preclinical reproductive and teratology studies with azithromycin. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 1996;51:85-95.
86. United States pharmacopeial dispensing information. Clarithromycin. In: Drug information for the health care professional, Vol. I. Englewood, CO: Micromedex, 2001.
87. Einarson A, Phillips E, Mawji M, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:523-525.
88. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:882-889.
89. Benson CA, William, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Infect Dis* 2000;181:1289-1297.
90. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335:392-398.
91. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000;342:1085-1092.

92. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:493-503.
93. Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, et al. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987;156:998-1002.
94. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 1):84-93.
95. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, et al. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992;6:1495-1498.
96. Casado JL, Valdezate S, Calderon C, et al. Zidovudine therapy protects against *Salmonella* bacteremia recurrence in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1999;179:1553-1556.
97. Snijders F, Kuijper EJ, de Wever B, et al. Prevalence of *Campylobacter*-associated diarrhea among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:1107-1113.
98. Tee W, Mijch A. *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV infected patients: comparison of clinical features and review. *Clin Infect Dis* 1998;26:91-96.
99. Kristjansson M, Viner B, Maslow JN. Polymicrobial and recurrent bacteremia with *Shigella* in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1994;26:411-416.
100. Tee W, Mijch A, Wright E, Yung A. Emergence of multidrug resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from three patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:634-638.
101. Meier PA, Dooley DP, Jorgensen JH, et al. Development of quinolone-resistant *Campylobacter fetus* bacteremia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;177:951-954.
102. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-351.
103. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;133:48-61.
104. Dietrich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and review of the literature. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1991;4 (Suppl 1):29-35.
105. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996;125:577-87.
106. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, et al. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995;172:527-31.
107. Mussini C, Mongiardo N, Manicardi G, et al. Role of clinical and laboratory findings on the diagnosis of cytomegalovirus encephalitis in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 437-444.
108. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system diseases in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992;166:1412-5.
109. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials group. Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994;101:1250-61.
110. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, David MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997;337:83-90.
111. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999;340:1063-70.
112. Francisci D, Tosti A, Baldelli F et al. The pp65 antigenemia test as a predictor of cytomegalovirus-induced end-organ disease in patients with AIDS. *AIDS* 1997;11:1341-5.

113. Paltiel AD, Goldie SJ, Losina E, et al. Preevaluation of clinical trial data: the case of preemptive cytomegalovirus therapy in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;32:783-793.
114. Green H, Hay P, Dunn DT et al. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis of opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004;5:278-83.
115. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976-1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105-11.
116. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1998;177:48-56.
117. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1510-1513.
118. Engstrom RE, Jr, Holland GN, Margolis TP, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology* 1994;101:1488-1502.
119. Franco-Paredes C, Bellehumeur T, Merchant A, Sanghi P, Diaz Granados C, Rimland D. Aseptic meningitis and optic neuritis preceding varicella-zoster progressive outer retinal necrosis in a patient with AIDS. *AIDS* 2002;16:1045-1049.
120. Brown M, Scarborough M, Brink N, manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001;12:79-83.
121. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001;8:32-36.
122. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001;7:323-328.
123. Caserta MT. Human Herpesvirus 6 infection of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:316-321.
124. Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1791-1797.
125. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001;7:364-368.

INFEZIONE DA HIV E TUBERCOLOSI

INTRODUZIONE

In Italia, così come in altri paesi industrializzati, la frequenza di tubercolosi associata ad HIV è cresciuta negli anni ottanta fino alla metà degli anni novanta, per poi, in relazione al vasto impiego della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), stabilizzarsi e decrescere. Nonostante questo trend, la tubercolosi rappresenta ancora oggi per diffusione una delle principali patologie opportunistiche “maggiori” associate ad HIV che pone importanti problematiche sia di tipo gestionale che in termini di ricaduta per la Sanità Pubblica. *Le linee guida internazionali di terapia dell'infezione da HIV consigliano di iniziare la terapia antiretrovirale in presenza di un valore di linfociti CD4+ compreso tra le 200 e le 350 cellule/μL, in pazienti con infezione cronica, senza patologie opportunistiche in atto (1). Per quanto riguarda la coinfezione HIV/tubercolosi, vi è evidenza che la terapia antiretrovirale di combinazione riduca significativamente la mortalità (1, 2). Tuttavia la contemporanea somministrazione di farmaci antiretrovirali con i regimi di trattamento antitubercolare non è priva di difficoltà gestionali. La complessità del trattamento antitubercolare nelle persone con infezione da HIV che necessitano di terapia antiretrovirale rappresenta un problema di sanità pubblica assai rilevante, i cui effetti possono concorrere allo sviluppo di ceppi di *M. tuberculosis* farmaco-resistenti, e favorire la trasmissione interindividuale con notevole incremento di morbilità e mortalità correlate alla malattia tubercolare (3, 4).*

Le difficoltà connesse al trattamento concomitante delle due condizioni consistono nell'incremento del rischio di sindrome da immuno ricostituzione sistemica (SIRS), di reazioni avverse ed effetti collaterali, e nella potenziale ridotta aderenza considerando il numero di compresse da assumere quotidianamente che la terapia concomitante richiede.

La scelta dei farmaci è resa problematica dall'interazione farmacologica tra antitubercolari, in particolare le rifamicine, e antiretrovirali. I passaggi critici della terapia antiretrovirale in soggetti con tubercolosi sono quindi sostanzialmente due:

- i criteri per decidere di iniziare la terapia stessa e la scelta del momento più adeguato;
- la selezione di farmaci antiretrovirali da associare alla terapia antitubercolare sulla base di valutazioni relative alle interazioni farmacocinetiche potenziali e alla possibile tossicità di somministrazione.

INDICAZIONI ALL'INIZIO E TIMING DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN PAZIENTI CON TUBERCOLOSI

Poiché il tempo ottimale di inizio della cART in pazienti con tubercolosi attiva non è attualmente noto, in attesa di evidenze scientifiche definitive i pazienti con tubercolosi attiva naïve alla cART dovrebbero venir arruolati in studi clinici specificamente disegnati (BIII).

In assenza di tali studi, pazienti con un livello di linfociti CD4+ < 200 cellule/μL dovrebbero iniziare la terapia antiretrovirale 2-8 settimane dopo l'inizio della terapia antitubercolare, appena clinicamente possibile. La decisione deve essere comunque individualizzata sulla base della risposta

antitubercolare iniziale, la comparsa di effetti collaterali e l'accettazione da parte del paziente di schemi farmacologici complessi (BIII).

Nei pazienti con un livello di linfociti CD4+ compresi tra 200 e 350 cellule/ μ L, quindi con un basso rischio di progressione dell'infezione da HIV o di morte, sarebbe opportuno procrastinare l'inizio della terapia antiretrovirale fino alla fine della fase a 4 farmaci della terapia antitubercolare (2 mesi) oppure fino al termine di quella antitubercolare, anche sulla base del controllo della conta CD4 eseguita al secondo mese di trattamento antitubercolare (BII). Nei pazienti che alla diagnosi di TB già assumano una cART, questa può essere modificata al fine di un adattamento ottimale alla terapia antitubercolare (AII) (2, 4).

SCELTA DEL REGIME ANTIRETROVIRALE NEL PAZIENTE CON TUBERCOLOSI ATTIVA

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

Il ricorso a regimi cART privi sia di IP che di NNRTI, come quelli con triplo NRTI, in associazione ad una terapia anti tubercolare, è scoraggiato (AIII) per la ridotta efficacia antiretrovirale (5) e la mancanza di dati di confronto di questi trattamenti rispetto a un regime cART standard, nonché per la carenza di studi clinici su tali combinazioni.

Al fine di migliorare l'aderenza, riducendo il carico farmacologico, sono preferibili, quando disponibili, molecole co-formulate di antiretrovirali, somministrabili in unica dose giornaliera e senza vincoli a pasti o ad altri momenti della giornata (CI). Ad oggi, tuttavia, sono disponibili pochi studi di aderenza condotti specificatamente su terapie combinate cART-terapia antitubercolare (6).

Si sconsiglia l'uso di d4T, ddI e ddC nei soggetti che assumono isoniazide per il rischio additivo di neuropatia periferica (7) (BIII).

Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che includa rifampicina è rappresentato da un *backbone* nucleosidico più efavirenz (EFV) (BI) (8-12). Inoltre, la stessa associazione comporta un "pill load" minimo, grazie anche alla disponibilità delle co-formulazioni di EFV con tenofovir ed emtricitabina, e di rifampicina con altri antitubercolari di prima linea. Una limitazione maggiore di EFV è rappresentata dall'alto rischio di tossicità fetale (categoria FDA "D") (13), per cui è controindicato in gravidanza, e scoraggiato nelle donne ad alto potenziale di concepimento (BIII).

La posologia raccomandata di EFV in combinazione con rifampicina è di 800 mg/die (BI). Una dose di 600 mg/die è consigliata nei soggetti con peso corporeo < 55 Kg (BI) e in pazienti di razza nera, asiatica o ispanica (BII), nei quali questa posologia appare associata a equivalente efficacia e minori eventi avversi rispetto a quella di 800 mg/die (14-19).

L'uso di nevirapina in associazione a rifampicina è scoraggiato a causa dell'importante riduzione delle concentrazioni plasmatiche della prima da parte della seconda, della bassa barriera genetica di NVP e del maggior rischio di epatotossicità conseguente ad un suo aumento posologico (BIII). L'impiego di nevirapina è possibile in associazione a rifabutina, ma questa combinazione non

presenta vantaggi, e può anzi presentare svantaggi in termini di tossicità epatica, rispetto ad altre opzioni terapeutiche (CI).

L'impiego di IP, potenziati con ritonavir e non, in associazione a rifampicina è scoraggiato per le marcate interazioni tra queste molecole, con drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli IP (BIII). L'utilizzo di IP, potenziati con ritonavir e non (ad esclusione del saquinavir non potenziato), è possibile se associato a rifabutina anziché rifampicina (BI). Queste combinazioni trovano indicazione elettiva in pazienti con resistenza o intolleranza agli NNRTI (CI).

In presenza di una ATT, l'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche (CI).

Regimi cART più complessi (es. associazioni di due IP più ritonavir ovvero di IP e NNRTI) comportano problematiche PK e cliniche difficilmente prevedibili, anche per l'assenza di adeguati studi. Pertanto il loro utilizzo è da riservare a casi in cui esso sia strettamente indispensabile (CIII) e sotto attento monitoraggio clinico e di TDM (CI).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. October 10, 2006. <http://aidsinfo.nih.gov>.
2. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*. 2000;14:1219-28.
3. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-1 infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83..
4. Lawn SD, Myer L, Bekker L-G, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
5. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2004 Apr 29;350(18):1850-61.
6. Jack C, Lalloo U, Karim QA, Karim SA, et al. A pilot study of once-daily antiretroviral therapy integrated with tuberculosis directly observed therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Aug 1;36(4):929-34.
7. Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2000 Mar 31;14(5):615.
8. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, Ballinger J, Swaden L, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy. *J Infect Dis.* 2006 May 15;193(10):1437-40.
9. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006 Sep;61(9):791-4.
10. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Dec 5;17(18):2615-18.
11. Cassol E, Page T, Mosam A, Friedland G, et al. Therapeutic response of HIV-1 subtype C in African patients coinfecting with either *Mycobacterium tuberculosis* or human herpesvirus-8. *J Infect Dis.* 2005 Feb 1;191(3):324-32.

12. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res.* 2007 May;5(3):349-53.
13. Sustiva label information – approved on January, 24th 2007. Disponibile presso il sito web: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020972s029,021360s016lbl.pdf>.
14. Patel A, Patel K, Patel J, et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in India who are coinfectd with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Sep 1;37(1):1166-9.
15. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):1017-23.
16. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(9):681-90.
17. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Dec;58(6):1299-302.
18. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, et al. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis.* 2004 Jun;8(3):211-6.
19. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS.* 2006 Jan 2;20(1):131-2.

INFEZIONE DA HIV E VIRUS EPATITICI

INTRODUZIONE

La cirrosi epatica scompensata e l'epatocarcinoma costituiscono la seconda causa di morte nei pazienti con infezione da HIV nei paesi sviluppati (1) (AII). Pertanto la prevenzione e la riduzione del danno epatico costituiscono uno dei principali obiettivi del counselling dei soggetti con infezione da HIV (AII). I principali fattori eziologici delle epatopatie in Italia sono: i virus epatici, l'eccessivo consumo di alcol e la steatosi epatica secondaria a sindrome metabolica, ad eccesso ponderale o ad alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico (1) (BII). La compresenza di più fattori epatolesivi nello stesso soggetto è associata ad una più rapida progressione della malattia epatica verso la cirrosi (1) (BI).

COUNSELLING SPECIFICO

Il counselling volto a prevenire l'esposizione ad altri fattori epatolesivi deve essere particolarmente attento e proattivo nei pazienti già esposti ad una o più di queste *noxae* patogene.

Abitudini voluttuarie - L'esposizione al fumo è stata associata ad un maggiore rischio di cancro del fegato (2) (BII). Per questo motivo i soggetti con coinfezione da HBV e/o HCV dovrebbero evitare o ridurre il fumo (CIII). L'esposizione ai cannabinoidi *in vitro* ed *in vivo* determina un incremento della fibrogenesi e quindi della deposizione di tessuto cicatriziale, che potrebbe determinare una più rapida progressione della fibrosi epatica (3). Alcuni studi francesi hanno riportato una più rapida progressione dell'epatite C verso la cirrosi in consumatori di *cannabis* (4). Pertanto il consumo di *cannabis* e derivati è sconsigliato nei soggetti con epatopatie croniche (BIII). *Tutte le persone con dipendenza da droghe d'abuso dovrebbero essere indirizzate verso specifici trattamenti sostitutivi e ricevere tutto il supporto medico, psicologico e sociale necessario a tale scopo (5-7) (AI). Le persone che usano droghe per via endovenosa o transmucosa devono evitare di impiegare attrezzature per l'iniezione od il contatto con le mucose che siano già state usate in precedenza al fine di evitare l'acquisizione dei virus epatite a trasmissione parenterale (5-7) (AI). E' raccomandato attivare specifici programmi educazionali e fornire tutte le opportunità logistiche per prevenire l'utilizzo promiscuo e/o ripetuto di tali attrezzature (5-7) (BII). Sono stati descritti casi di epatotossicità acuta in seguito all'assunzione di droghe d'abuso per le quali vale quanto riportato in seguito per farmaci (8) (AI).*

Alimentazione - *L'unico "alimento" da ridurre od addirittura evitare è l'alcol (9) (AII). In tutti i soggetti con infezione da HIV occorre verificare periodicamente il consumo di alcol valutando il consumo di alcol in grammi nell'arco dell'intera settimana (9) (AII). Dieci grammi di alcol sono equivalenti all'incirca a: un bicchiere di vino o una birra media o un long drink o un bicchierino di superalcolico. Il consumo giornaliero di alcol nei soggetti senza infezioni croniche da virus epatite o senza sovrappeso od alterazioni del metabolismo dei lipidi o diabete deve essere (9):*

- < 20 grammi per le donne;
- < 40 grammi per gli uomini;
- < 10 grammi per gli ultra 65enni;
- < 10 grammi per i giovani dai 16 ai 18 anni.

Qualsiasi livello di consumo è considerato a rischio al di sotto dei 15 anni di età (9) (AIII). In tutti i soggetti già esposti ai summenzionati fattori di rischio è opportuno consigliare un'astensione assoluta e continua dall'assunzione di tutte le bevande contenenti alcol (10-13) (BII). Ai soggetti con abuso o dipendenza da alcol deve essere fornito supporto psicologico, sociale e medico per sospendere o limitare l'assunzione di alcol (9) (AI). La dieta deve essere tale da non determinare sovrappeso (definito come un rapporto tra peso in Kg e superficie corporea in metri superiore a 25) od ipertrigliceridemia e/o iperglicemia (10-13) (BII). Nei soggetti con coinfezione da HCV tale raccomandazione è particolarmente stringente (AII). Le persone con epatopatia non immuni per epatite A e non vaccinate dovrebbero evitare sia il consumo di frutti di mare sia, nelle aree tropicali, il consumo di bevande non sigillate o di verdure crude o frutta senza buccia (14) (CIII).

Attività sessuale - *Per prevenire l'acquisizione sessuale di infezioni da virus epatite valgono tutte le avvertenze per evitare la trasmissione da HIV e la necessità di proteggere con l'uso del preservativo tutti i rapporti che implicano penetrazione (5-7) (AI).* Occorre in particolare evitare pratiche sessuali traumatiche per le mucose (5-7) (AII). Inoltre, durante l'attività sessuale, occorre evitare il contatto delle mucose (vaginale, rettale, orale) con superfici corporee od oggetti contaminati anche accidentalmente da sangue (5-7) (BIII). Occorre ricordare che gli strumenti che entrano in contatto con le mucose nasali durante l'assunzione di droghe possono essere contaminati da sangue e non vanno maneggiati durante il rapporto sessuale (5-7) (CIII).

Attività fisica - Non vi è necessità di limitare l'attività fisica nei soggetti con epatite cronica non cirrotici (5-7) (AI). Una costante e quotidiana attività fisica (camminare 30-60 minuti al giorno per più giorni alla settimana) ha un effetto estremamente positivo non solo sull'apparato cardiovascolare ma anche sulla steatosi epatica (14) (BII).

Farmaci e prodotti di erboristeria - Le persone con epatopatia e soprattutto quelle con epatopatia avanzata possono riportare importanti e permanenti conseguenze del danno epatico acuto e cronico da farmaci o da altre sostanze tra cui fitoterapici, droghe d'abuso o cosiddetti "integratori" o prodotti per l'omeopatia non diluiti (10, 16) (AIII). Diversi prodotti fitoterapici anche dichiarati innocui possono essere causa di danno epatico o possono interferire con il metabolismo di altri farmaci elevandone le concentrazioni a livelli associati con danno epatico (16) (AIII). *Per questo motivo è bene che le persone con epatopatia assumano qualsiasi farmaco o "integratore" o fitoterapico o prodotto per l'omeopatia solo sotto controllo medico (16) (AI).*

Nei soggetti con cirrosi epatica con labile compenso o scompensata è possibile che l'impiego di Benzodiazepine, Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS) e di diuretici a dosi elevate possa precipitare la situazione verso uno scompenso; il loro uso è quindi sconsigliato (16 – 18) (AII). Nei soggetti con ascite occorre porre molta attenzione nell'impiego di farmaci potenzialmente nefrotossici (16) (BIII).

Igiene personale - Tutti i prodotti o gli strumenti impiegati per l'igiene personale quotidiana che possono arrivare a contatto con il sangue anche in maniera non manifesta (pettini, spazzole, spazzolini per i denti e filo interdentale, forbici, limette per unghie, rasoi, pinzette ecc.) devono essere personalizzati e tenuti lontano dalla portata dei bambini (5-7) (CIII).

Tatuaggi, piercing, agopuntura e cure estetiche - Tatuaggi, *piercing* e cure estetiche che comportino lesioni di continuità della cute vanno effettuate solo in ambienti ove trovino una rigida e scrupolosa applicazione le norme universali di prevenzione della trasmissione di infezioni per via parenterale (5-7) (AI).

Vaccinazioni - Le vaccinazioni anti-HAV ed anti-HBV devono essere offerte rispettivamente a tutti i pazienti HBsAg negativi senza anticorpi anti-HBs ed ai pazienti senza anticorpi anti-HAV per prevenire le infezioni, indipendentemente dal numero dei linfociti CD4 (10-13) (BI). La risposta ai vaccini è tuttavia influenzata dal livello di CD4 e dai livelli di HIV-RNA (13) (BI). Nei pazienti con bassa conta dei CD4 (< 200 cellule/ μ L) e HIV-RNA dosabile, la terapia antiretrovirale dovrebbe essere iniziata prima delle rispettive vaccinazioni (13) (CII). In presenza di una risposta insufficiente (anti-HBs < 10 UI/mL) dovrebbe essere considerata la rivaccinazione (13) (BII). Un vaccinazione a dose doppia (40 μ g) con uno schema a 3-4 somministrazioni (0, 1, 6 e 12 mesi) può essere utile per aumentare le probabilità di risposta (CIII). I pazienti che non presentano risposta ai vaccini rimangono esposti al rischio di contrarre i virus; in questi soggetti la prevenzione è basata sull'educazione sanitaria e la stretta osservanza delle raccomandazioni (13) (CI).

Viaggi - *Sebbene la meflochina, l'amodiachina, la cloroquina e l'atovaquone in combinazione con il proguanil siano stati associati a casi di epatite acuta anche fulminante su base idiosincrasica, la profilassi antimalarica, quando indicata, deve essere assunta in tutti i soggetti con epatopatia cronica (19-23) (AI). Durante il soggiorno in aree tropicali sarà opportuno, soprattutto per i soggetti con epatopatia avanzata, adottare tutte le misure igieniche per prevenire infezioni a trasmissione oro-fecale o trasmesse da vettori (15) (AI). Nelle persone con epatopatia non vaccinate per epatite A e non immuni che debbano recarsi in aree endemiche è opportuno attivare la profilassi dell'epatite A con la vaccinazione e, ove necessario, con immunoglobuline (15) (CIII).*

DIAGNOSI

Screening (10-13)

Il test per la ricerca di reattività anti-HCV dovrebbe essere eseguito in tutte le persone con infezione da HIV in occasione della prima visita (AI); in caso di negatività il test dovrebbe essere ripetuto (AI):

- *in presenza di segni clinici e laboratoristici di malattia epatica;*
- *in seguito ad esposizioni a rischio;*
- *almeno una volta all'anno.*

Nei soggetti con CD4 < 200 cellule/ μ L che presentino segni di malattia epatica e nei soggetti con sospetta infezione acuta da HCV in cui la ricerca della reattività anti-HCV sia negativa occorre completare lo *screening* con la ricerca qualitativa dell'HCV RNA (BII). Analogamente le reattività per HBsAg, anti-HBc, anti-HBs ed anti-HAV devono essere determinate in tutti i soggetti con infezione da HIV in occasione della prima visita (AI). Nei soggetti negativi e non vaccinati o *non responders* al vaccino anti-HBV la ricerca di HBsAg va ripetuta (AI):

- *in presenza di segni clinici e laboratoristici di malattia epatica;*
- *in seguito ad esposizioni a rischio;*
- *almeno una volta all'anno.*

Valutazione diagnostica dei soggetti con positività dei markers di infezione da virus epatite (10-13)

In tutti i pazienti con reattività anti-HCV deve essere valutata la presenza di HCV-RNA (in almeno due determinazioni a distanza di un mese, se negativa nella prima occasione). Nei soggetti senza reattività per HCV-RNA in due determinazioni la ricerca deve essere ripetuta periodicamente per confermare l'assetto sierologico ed identificare una eventuale reinfezione. Nei soggetti eleggibili per terapia anti HCV deve essere determinato anche il genotipo HCV infettante. In tutti i soggetti con reattività per HBsAg deve essere eseguita una quantificazione dell' HBV-DNA e della reattività per

anti-HBc di classe IgM ove disponibile, la determinazione del sierostato per HBeAg ed anti-HBe e della reattività anti-HDV totale e di classe IgM.

In presenza di positività per la ricerca di HCV-RNA e/o HBsAg nel corso della valutazione iniziale occorre inoltre:

- valutare il consumo di alcol in atto e pregresso e l'esposizione pregressa e corrente a fattori di rischio parenterali;
- raccogliere l'anamnesi familiare per quanto attiene alle epatopatie ed in particolare al cancro del fegato;
- raccogliere l'anamnesi individuale con particolare riguardo ad episodi potenzialmente indicativi di scompenso epatico;
- eseguire un esame obiettivo mirato in particolare ad identificare la presenza di ascite, encefalopatia epatica e di tutti i segni obiettivi e clinici di epatopatia avanzata;
- eseguire uno *screening* laboratoristico che comprenda una valutazione della crasi ematica e dei livelli di: enzimi epatici (ALT, AST, GGT, ALP), bilirubina totale e frazionata, protidemia e protidogramma, tempo di protrombina e/o INR e creatinina;
- eseguire un'ecografia addominale per valutare la presenza di segni di epatopatia evoluta, versamento ascitico, lesioni epatiche, dilatazione delle vie biliari o litiasi biliare.

In presenza di epatopatia vanno inoltre escluse cause concomitanti di danno epatico (alcol, autoimmunità, steatosi epatica e steatoepatite, alterazioni del metabolismo del ferro e del rame, alterazioni genetiche dell'alfa 1 antitripsina, delle apolipoproteine o del fibrinogeno, porfirie). La biopsia epatica deve essere offerta ove possa fornire informazioni utili per assumere una decisione clinica di rilievo superiore rispetto agli eventuali rischi e costi della manovra (AII).

FOLLOW UP DEI SOGGETTI CON COINFEZIONE DA VIRUS EPATITE ("MANAGEMENT") (10-13)

Nei soggetti con coinfezione da HBV e/o HCV le valutazioni iniziali di cui ai punti precedentemente segnalati devono essere ripetute almeno una volta ogni 3-6 mesi. Nei soggetti HBsAg positivi devono essere determinati ogni 6-12 mesi i livelli di HBVDNA e di reattività anti-HBcIgM ed inoltre devono essere valutati almeno annualmente il sierostato per HBeAg (specialmente in caso di epatite HBeAg+) e per anti-HDV (CIII). Nei soggetti con HBVDNA dosabile che assumono lamivudina e/o tenofovir e che presentino HBVDNA dosabile dopo 6 mesi di terapia o in caso di breakthrough virologico è opportuno eseguire la ricerca di mutazioni correlate a resistenza ai farmaci anti-HB (CIII).

In tutti i soggetti con infezione cronica da virus epatite occorre instaurare una sorveglianza volta a diagnosticare precocemente l'evoluzione in epatocarcinoma e in cirrosi e prevenire le sequele (CIII). Deve essere offerta un'ecografia ogni 6 mesi per evidenziare precocemente la comparsa di lesioni sospette per epatocarcinoma nei soggetti con epatopatia cronica da HCV avanzata e nei portatori di HBsAg che appartengano ad almeno una delle seguenti categorie:

- persone con storia familiare di epatocarcinoma;
- asiatici di genere maschile di età sopra i 40 anni e di genere femminile sopra i 50 anni;
- africani di età superiore ai 20 anni;
- persone di età superiore a 40 anni e con ipertransaminasemia anche intermittente e/o livelli di HBVDNA > 2000 IU/mL (circa 10.000 cp/mL).

Nei soggetti con sospetta cirrosi deve essere eseguita un'EGDS per identificare la presenza di varici esofagee. In caso di negatività tale esame va ripetuto una volta ogni 2-3 anni (CII).

TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEI SOGGETTI CON COINFEZIONE DA VIRUS EPATITE

Monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche di farmaci (TDM) - Due studi osservazionali prospettici condotti in pazienti con cirrosi hanno dimostrato un incremento della sopravvivenza nei soggetti che non avevano mai interrotto la terapia antiretrovirale (24-25) (BII). E' pertanto importante controllare e prevenire tossicità correlate a iperdosaggi dei farmaci. La farmacocinetica degli antiretrovirali in pazienti con insufficienza epatica può variare notevolmente in ragione dei livelli di albumina, della variazione non solo del metabolismo epatico dei farmaci ma anche dell'interferenza del ritonavir con il loro metabolismo, della presenza e del flusso negli *shunts* portosistemici (26) (CIII). Pertanto in questi pazienti è auspicabile un monitoraggio della posologia della terapia antiretrovirale basato sulla TDM (26) (CIII). In assenza di questa possibilità occorre far riferimento per i dosaggi al sommario delle caratteristiche del prodotto (26) (CIII).

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Pazienti con co-infezione da virus epatite - Vi sono diverse evidenze da studi caso controllo e di coorte che l'esposizione prolungata ad una situazione di immunodepressione con CD4 inferiori a 350 e ad elevati livelli di viremia possa accelerare la progressione sia dell'epatite cronica da HCV che dell'epatite cronica da HBV (BI). Per questo motivo si raccomanda di mantenere elevato il numero dei CD4 e soppressa la viremia HIV in presenza di una concomitante infezione da HCV ed HBV (BI). La presenza di una coinfezione da HBV ed HCV può quindi rappresentare un elemento a favore di un inizio più precoce della terapia antiretrovirale, anche se l'impatto di un'esposizione molto prolungata (superiore a 5-7 anni) ai farmaci antiretrovirali su una sottostante malattia epatica non è ancora chiarito (10-13, 26) (BII).

Pazienti con indicazione a terapia anti-HCV - Nei pazienti candidati a terapia con interferone e ribavirina e con malattia da HIV instabile (*indicativamente HIV-RNA >100.000 copie/mL e/o decadimento dei CD4 >100 cellule/μL nell'ultimo anno*) è opportuno far precedere la terapia anti-HCV dall'inizio di una terapia antiretrovirale salvo che in presenza di una malattia da HCV avanzata con sospetto di cirrosi epatica (10-13, 26) (CIII).

Pazienti con indicazione a terapia anti-HBV - Nei pazienti in cui è indicata la terapia dell'epatite cronica B, con CD4 inferiori a 500 cellule/μL, è consigliabile iniziare anticipatamente una terapia antiretrovirale indipendentemente dagli altri parametri somministrando tenofovir in combinazione con lamivudina o emtricitabina e un terzo farmaco o, in alternativa, tenofovir con un altro nucleosidico attivo su HBV (telbivudina od entecavir) in aggiunta ad altri due antiretrovirali (10-13, 26) (CIII).

COME INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Combinazione di NRTI ("backbone")

Pazienti con co-infezione da virus epatite (10-13, 26) - Una compromissione epatica è stata osservata in corso di reazione di ipersensibilità indotta da abacavir. E' noto che la presenza di HLA-B*5701 è associata ad un incremento significativo del rischio di ipersensibilità nella popolazione caucasica. E' opportuno pertanto escludere la presenza dell'allele HLA-B*5701 prima di iniziare la somministrazione di questo farmaco nei soggetti con epatopatia cronica specie se avanzata (CII). L'impiego di didanosina e stavudina è stato associato a steatosi epatica ed a più rapida evoluzione dell'epatopatia nei soggetti con epatopatia cronica C; pertanto didanosina e stavudina in questi soggetti sono di seconda scelta e devono trovare spazio nel *backbone* nucleos(t)idico solo quando i benefici superino i rischi (CII).

Pazienti con indicazione a terapia anti-HCV (10-13, 26) - Didanosina e stavudina sono stati associati ad acidosi lattica nei soggetti che assumono contemporaneamente ribavirina e vanno quindi evitati nei soggetti candidati a terapia anti-HCV (BI). Sulla base analisi retrospettive di *studi* controllati e di studi osservazionali mirati a valutare efficacia e tollerabilità della terapia anti-HCV in soggetti con infezione da HIV è stata segnalata una riduzione della risposta alla terapia anti-HCV nei soggetti che assumevano abacavir (BIII). Il dato sarebbe giustificato da una potenziale interferenza di questo farmaco con la fosforilazione intracellulare della ribavirina (27, 28) (CIII). In attesa di studi prospettici o di biologia cellulare che verifichino o smentiscano questa ipotesi, l'abacavir è da considerarsi di seconda scelta nel *backbone* NRTI in soggetti candidati a terapia anti-HCV (CIII). L'impiego di zidovudina è stato associato ad un incremento dell'anemizzazione e della neutropenia indotte dalla terapia anti-HCV (BI). Pertanto tale farmaco va impiegato solo in assenza di alternative in soggetti candidati a terapia anti-HCV (BII).

Pazienti con co-infezione da HBV (10-13, 26) - In questi soggetti occorre evitare che l'unico farmaco attivo su HBV sia la lamivudina o l'emtricitabina per l'elevato rischio di comparsa di resistenza (BI). Tali farmaci vanno impiegati possibilmente in associazione con tenofovir o con adefovir quando il tenofovir sia controindicato (CI).

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV (10-13, 26) - In questi soggetti la prima scelta del *backbone* NRTI è data dall'associazione di tenofovir e lamivudina od emtricitabina, in quanto consente il trattamento sia dell'infezione da HIV che di quella da HBV (BI).

Pazienti con cirrosi (10-13, 26) - Non vi sono raccomandazioni specifiche sui dosaggi degli NRTI nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica (BI). Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe C con score > 9). La classificazione dell'insufficienza epatica secondo Child-Pugh è riportata in Tabella 1.

Terzo farmaco ("ANCHOR")

Pazienti con co-infezione da virus epatitici (10-13, 26) - La nevirapina, il telaprevir ed il ritonavir a dose piena sono stati associati ad incremento del rischio di "*flares*" di epatite in soggetti con epatite cronica. Pertanto tali farmaci vanno considerati solo in seconda linea nel trattamento di pazienti con co-infezione da virus epatite e vanno usati solo in assenza di alternative nei soggetti con malattia epatica avanzata (CI). In particolare la nevirapina è da evitare i soggetti di genere femminile con CD4 > 250 cellule/ μ L, di genere maschile con CD4 > 400 cellule/ μ L che hanno un rischio più elevato di *flares* di epatite (BII).

Pazienti con co-infezione da HCV (10-13, 26) - Alcuni inibitori della proteasi (IP) sono stati correlati ad un incremento dell'insulino-resistenza che, nei soggetti con epatite cronica C, è associata a maggiore rischio di steatosi epatica, a più rapida progressione della fibrosi e ad una ridotta risposta alla terapia anti-HCV (BII). In soggetti con epatite da HCV vanno preferenzialmente impiegati IP a basso impatto sulla sensibilità all'insulina (CIII).

Pazienti con cirrosi (10-13, 26) - La nevirapina (ed il telaprevir) va evitata in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C) (BI). Non esistono controindicazioni all'uso di enfuvirtide né indicazione a correzioni di dosaggio nei pazienti con cirrosi ed insufficienza epatica (BI). Nei pazienti con cirrosi epatica non esistono raccomandazioni sul dosaggio dei seguenti farmaci che vanno comunque impiegati con cautela e con attento monitoraggio degli effetti collaterali quando sia presente insufficienza epatica (Child-Pugh \geq 7): efavirenz, lopinavir/rtv, raltegravir, maraviroc. Nei soggetti con epatopatia avanzata è stato descritto

un incremento dei livelli sia di efavirenz che di maraviroc (BIII) L'atazanavir va impiegato alla dose di 300 mg al giorno in soggetti con cirrosi con score di Child-Pugh da 7 a 9 (BII). Negli adulti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh score: 5-6) la dose raccomandata di fosamprenavir è 700 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno (BII). Negli adulti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh score: 7-9) la dose raccomandata di fosamprenavir è di 450 mg due volte al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno (BII). Il saquinavir è controindicato nei pazienti con malattia epatica scompensata (BII). Sulla base del sommario delle caratteristiche del prodotto la maggior parte dei farmaci antiretrovirali sono controindicati in soggetti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe C con score > 9). Tuttavia in alcune circostanze alcuni di questi pazienti necessitano di terapia antiretrovirale (ad esempio se in lista d'attesa per trapianto di fegato). Si consiglia in tali casi di mantenere la terapia precedentemente in atto guidando, ove possibile, gli aggiustamenti posologici mediante TDM e attuando un'attenta sorveglianza delle possibili tossicità (CIII).

GESTIONE DEL PRIMO FALLIMENTO E DI FALLIMENTI SUCCESSIVI E STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE

Pazienti con co-infezione da HBV (10-13, 26) - L'interruzione della somministrazione farmaci antiretrovirali con attività su HBV deve essere attuata solo quando strettamente necessaria e deve essere seguita da un attento *follow up* in tutti i pazienti portatori di HBsAg o di anticorpi anti-HBc per il rischio di riattivazioni anche fatali, specie quando il paziente presenti una malattia epatica avanzata (BI).

Pazienti con indicazione a terapia anti HBV (10-13, 26) - Nei pazienti con indicazione alla terapia dell'epatite cronica B, qualora si debba interrompere una terapia con tenofovir per tossicità o per motivi legati alla ricerca della migliore terapia anti-HIV possibile, occorre somministrare adefovir e qualora si debbano interrompere lamivudina o emtricitabina occorre somministrare telbivudina od entecavir in maniera tale da mantenere sempre una terapia di combinazione che comprenda un analogo nucleotidico ed un analogo nucleosidico attivo sull'HBV (CI). Va evitato l'impiego di telbivudina od entecavir come unico farmaco anti-HBV specie in soggetti già esposti a lamivudina od emtricitabina per l'elevato rischio di resistenza (CI). D'altra parte entecavir, in ragione della sua pressione di selezione su HIV, può essere impiegato solo se sia in corso un regime ART a tre farmaci (BI).

TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Epatotossicità nei soggetti con co-infezione da virus epatitici (10-13, 26)

Nei soggetti con coinfezione da virus epatitici è più frequente l'osservazione di *flares* di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale (AI). In questi soggetti il monitoraggio dei parametri epatici dovrebbe essere eseguito dopo l'inizio di una nuova terapia ed almeno dopo 1 mese, 3 mesi e 6 mesi (CI). Tuttavia incrementi degli enzimi epatici in corso di terapia antiretrovirale possono essere in relazione con l'andamento della malattia epatica sottostante piuttosto che con un'epatotossicità delle terapie (CII). Pertanto in presenza di incremento dei valori di aminotrasferasi durante la terapia antiretrovirale occorre:

- Escludere un'epatite acuta virale o da farmaci;
- Determinare il sierostato per HBsAg e l'HBVDNA: in presenza di HBVDNA positivo occorre considerare nella diagnosi differenziale una riattivazione di epatite B e comunque proseguire una terapia anti-HBV anche se è necessario sospendere gli antiretrovirali (CIII);

- Sospendere il trattamento (CI) in presenza di: 1) acidosi lattica, 2) reazione di ipersensibilità, 3) elevazione degli enzimi epatici > 10 volte il limite di normalità e almeno 5 volte il valore osservato prima dell'inizio della terapia, 4) ittero o segni di scompenso epatico.

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

Complicanze renali

Nei pazienti con co-infezione da HBV e/o HCV possono essere presenti patologie renali correlate (nefropatia da IgA, nefropatie secondarie a crioglobulinemia) che vanno ricercate e poste in diagnosi differenziale con nefropatie di altra origine o secondarie all'impiego di farmaci antiretrovirali (29) (AI). Nei pazienti con cirrosi ed ascite nella diagnostica differenziale dell'insufficienza renale occorre considerare la sindrome epato-renale (17) (AI).

Alterazioni del tessuto osseo

Nei pazienti con epatopatia, soprattutto se avanzata vi è un disturbo del metabolismo dell'osso che va tenuto presente per valutare indicazioni ed effetti collaterali della terapia anti-HIV (30) (CIII).

Tabella 1 - Classificazione della funzione epatica secondo CHILD-PUGH

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

GRADI DELL'ENCEFALOPATIA:

Grado 1: lieve confusione mentale, ansietà, irrequietezza, rallentamento della coordinazione motoria, tremori fini.

Grado 2: disorientamento, sonnolenza, flapping tremor.

Grado 3: sonnolenza con risvegliabilità, marcata confusione mentale, emissione di parole incomprensibili, incontinenza, iperventilazione.

Grado 4: coma, flaccidità e postura decerebrata.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.*;166:1632-41.
2. El-Zayadi AR. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6098-101.
3. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med.* 2006;12:671-6.
4. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;42:63-71.
5. World Health Organization: WHO/CDS/CSR/LYO/2003.? Hepatitis C WHO 2002 in: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf> ultima visita 27/12/2007.
6. World Health Organization: WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2: Hepatitis B WHO 2002 in : http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscrlyo2002_2.pdf ultima visita 27/12/2007.
7. World Health Organization WHO/CDS/CSR/NCS/2001.1 Hepatitis D WHO 2001. in : http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisD_whocdscrncs2001_1.pdf ultima visita 27/12/2007.
8. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit.* 2004; 26:127-31.
9. WHO Regional office of Europe. Alcohol in the European Region.: consumption, harm and policies . WHO 2001 in: <http://www.euro.who.int/document/E76240.pdf> ultima visita 27/12/2007.
10. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS.* 2008; 22:1-13.
11. 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 coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS.* 2007;21(9):1073-89.
12. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S and Rockstroh J: Care of HIV-infected patients with chronic hepatitis B: Updated recommendations from the HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2008; in press.
13. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C. European AIDS Clinical Society(EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults. *HIV Medicine* 2008 in press.
14. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological association medical position statement: non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1702-4.
15. World Health Organization WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7 Hepatitis A WHO 2000 in: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisA_whocdscsredc2000_7.pdf ultima visita 27/12/2007.
16. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2005; 43: 901-10.
17. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006 ;55 Suppl 6:vi1-12.
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the

working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-21.

19. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:483-7.
20. German P, Greenhouse B, Coates C, Dorsey G, Rosenthal PJ, Charlebois E, Lindegardh N, Havlir D, Aweeka FT. Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007;44:889-91.
21. Wielgo-Polanin R, Lagarce L, Gautron E, Diquet B, Lainé-Cessac P. Hepatotoxicity associated with the use of a fixed combination of chloroquine and proguanil. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:176-8.
22. Farver DK, Lavin MN. Quinine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1999 Jan;33:32-4.
23. Oostweegel LM, Beijnen JH, Mulder JW. Hepatitis during chloroguanide prophylaxis. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1023-5.
24. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, Cano-Llitas P, Lozano F, Martínez-Sierra C, Macías J, Pineda JA; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
25. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, Filice G. Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug ;E Publish Ahead of Print.
26. Carosi G, Puoti M, Antonucci G, De Luca A, Maserati R, Torti C, Bonfanti P, Bonora S, Bruno R, Gaeta GB, Antinori A, Monforte A, Orani A, Sagnelli E, Cargnel A, Cauda R, Mazzotta F, Pastore G, Suter F, Vullo V; Italian ART; HCV-HIV Coinfection Working Group. Antiretroviral therapy in chronic liver disease: focus on HIV/HCV coinfection--statements of the First Italian Consensus Workshop. *AIDS Rev*. 2005 Jul-Sep;7(3):161-7.
27. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, Perronne C, Carrat F; Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les Hépatites Virales HC02-Ribavirin Study Team. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123-5.
28. P Barreiro, E Vispo, I Maida, J. Pineda; J. Mira; I. Santos; J. Girón; D. Merino; A. Rivero; V. Soriano. Negative Impact of Abacavir on Response to pegIFN plus RBV in HIV/HCV Coinfected Patients. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2007). Boston. November 2-6, 2007. Abstract 342.
29. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74: 353-60.
30. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-8.

INFEZIONE DA HIV E PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

INTRODUZIONE

La decisione di impiegare una terapia antiretrovirale (ARV) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV è basata sulla plausibilità biologica relativa agli agenti ARV dimostrata in modelli animali. Gli esperimenti su tali modelli hanno mostrato che, dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa. Queste migrano ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, sviluppando un'infezione sistemica. Questo ritardo nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la profilassi post-esposizione (PPE), utilizzando farmaci ARV che blocchino la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, in tal modo prevenendo lo stabilirsi di un'infezione cronica da HIV (1, 2).

L'utilizzo dei farmaci ARV a scopo di profilassi è una procedura consolidata nella prevenzione del rischio di trasmissione occupazionale da HIV in ambiente sanitario, o comunque lavorativo. Ancora dibattuto, ma ormai largamente diffuso, è il ricorso alla PPE anche in caso di esposizione a rischio non occupazionale, definita come tutte quelle situazioni accidentali e sporadiche in cui c'è un contatto con il sangue o altri liquidi biologici potenzialmente a rischio di trasmettere l'infezione da HIV, quali le esposizioni sessuali non protette e lo scambio di ago e/o siringa.

Sebbene la prevenzione primaria attraverso una riduzione dei comportamenti a rischio costituisca la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV, la PPE è considerata un'importante opportunità quando gli sforzi preventivi abbiano fallito o non fossero attuabili, come durante una violenza sessuale (3).

Negli ultimi anni, inoltre, il dibattito scientifico si è anche sviluppato sulla opportunità di considerare la profilassi pre-esposizione (PrEP) una misura di prevenzione efficace nel ridurre la diffusione dell'infezione da HIV almeno in alcuni gruppi di popolazione maggiormente esposti.

RAZIONALE SCIENTIFICO

Le evidenze disponibili a supporto della possibile efficacia della PPE sono essenzialmente indirette, derivando da studi su animali e dall'estensione di quanto osservato nell'ambito della prevenzione dell'infezione pre-perinatale da HIV. In particolare, gli esperimenti su animali hanno fornito importanti informazioni sull'efficacia della PPE, che tuttora sono alla base di alcune delle raccomandazioni per la gestione, soprattutto per quanto riguarda inizio e durata del trattamento (4-15).

Per quanto riguarda gli studi clinici sul trattamento dopo l'esposizione, in uno studio condotto nello stato di New York è stato osservato che la sola somministrazione post-partum di AZT al neonato, per sei settimane, era associata ad una significativa riduzione del rischio di trasmissione verticale se il trattamento era iniziato entro le 24 ore dalla nascita, ma era molto meno efficace se iniziata al 3° giorno di vita (rispettivamente 9.3% e 18.4%, in confronto con il 26.6% del gruppo senza trattamento) (16). Le raccomandazioni emanate dalle Autorità Sanitarie di diversi paesi si basano pertanto essenzialmente su opinioni di esperti.

Per quanto riguarda invece la PPE occupazionale lo studio caso-controllo pubblicato nel 1997 rimane l'unico ad aver dimostrato che l'utilizzo di AZT a scopo profilattico in seguito ad esposizione occupazionale è in grado di ridurre il rischio di trasmissione di HIV dell'80% (17). Ad ulteriore supporto della PPE occupazionale va osservato che fra il 1996, anno in cui sono stati introdotti in uso gli inibitori della proteasi (IP) sia nella terapia dei pazienti con infezione da HIV che nella PPE di combinazione, ed il 2006 sono stati riportati in letteratura 7 casi documentati di infezione da HIV in operatori sanitari contro i circa 100 casi riportati tra il 1984 ed il 1995 (18). Il decremento nei casi segnalati può essere ascrivibile a tre fattori: il miglioramento delle condizioni di salute dei soggetti infetti che accedono al trattamento, che comporta una minore necessità e frequenza di procedure diagnostiche e terapeutiche invasive e, conseguentemente, una minore probabilità da parte degli operatori sanitari di andare incontro ad esposizioni a rischio; la minore contagiosità dei pazienti in trattamento ed un più frequente ricorso alla PPE con combinazioni di farmaci di maggiore efficacia (19). Si deve però tener conto anche di una minore tendenza a segnalare simili eventi in quanto già ampiamente descritti in letteratura. Per quanto invece attiene alla PPE non occupazionale, recenti studi osservazionali in gruppi di popolazione con comportamenti sessuali a rischio hanno dimostrato una minore incidenza di infezioni nei soggetti che hanno fatto ricorso alla PPE (20, 21). Per contro, come già anche per la PPE occupazionale, sono stati osservati casi di fallimento dopo esposizione sessuale (22), anche nel Registro Italiano di Profilassi Post-esposizione con Antiretrovirali (23). Fattori quali l'intervallo fra esposizione ed inizio della PPE, concomitante esposizione ad altri patogeni, traumatismi locali, risposta immunitaria locale e concentrazione di virus nella fonte potrebbero comunque rendere l'efficacia della PPE non occupazionale diversa rispetto a quella occupazionale; alcuni casi sono stati però attribuiti a ripetute esposizioni a rischio successive o precedenti la PPE, più che ad un vero fallimento.

In aggiunta alla limitata disponibilità di evidenze sull'efficacia della PPE, c'è anche la necessità di considerare i potenziali rischi di tale terapia, inclusa la tossicità farmacologica, il possibile sviluppo di resistenze antiretrovirali, il costo (24), per quella non occupazionale, un possibile aumento dei comportamenti a rischio se la profilassi post-esposizione con ARV venisse percepita come una misura per prevenire l'infezione da HIV (25).

Per quanto riguarda la tossicità farmacologica della PPE non occupazionale, similmente a quanto si è verificato nei casi occupazionali, sono stati rilevati alcuni eventi avversi gravi (che hanno richiesto l'ospedalizzazione) in seguito all'uso di regimi a tre farmaci comprendenti un IP o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) (26-28).

Per quanto riguarda i costi della PPE come intervento di prevenzione, gli studi di farmaco economia hanno dimostrato una maggiore variabilità della costo-efficacia della PPE, rispetto ad altri interventi preventivi, relativamente al contesto in cui viene impiegata (29-31). *In una recente revisione sistematica che confronta la costo-utilità di interventi preventivi nel campo dell'infezione da HIV con quanto attualmente raccomandato nelle linee-guida del Department of Health and Human Services degli Stati Uniti, la PPE costituisce un'eccezione in quanto viene raccomandata anche per popolazioni nelle quali è improbabile una sua costo-efficacia (32).*

Per quanto riguarda lo sviluppo di resistenze, non è stata finora dimostrata un'associazione statisticamente significativa con l'impiego degli ARV in profilassi (33).

Infine, l'accesso alla PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere in molti casi associato ad una diminuzione degli stessi, verosimilmente correlata con i contestuali e ripetuti interventi di counselling associati alla gestione della terapia e del successivo follow up clinico e sierologico (20, 34).

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI DISPONIBILI

Negli ultimi anni numerose agenzie di sanità pubblica hanno emanato raccomandazioni aggiornate sull'uso della profilassi post-esposizione ad HIV con ARV in ambito occupazionale, e in talune circostanze di altre esposizioni a rischio, quali ad esempio rapporti sessuali non protetti, inclusa la violenza sessuale, e scambio di ago e/o siringa.

In particolare, raccomandazioni per la PPE sia occupazionale che non occupazionale sono state emanate negli ultimi anni sia in Europa che negli Stati Uniti (vedi Tabella 1). Nonostante la vasta esperienza acquisita in ambito occupazionale e il crescente ricorso alla PPE non-occupazionale alcune problematiche risultano tuttavia ancora aperte.

Tabella 1 - Raccomandazioni per la PPE occupazionale e/o non occupazionale

RACCOMANDAZIONI	CONSULTABILI SU:
Euro Surveill Jun 2004	http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp
MMWR 2005, Recommendations and Reports RR 9 e RR 02	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm
WHO, meeting tenutosi a Ginevra nel 2005	http://www.who.int/hiv/topics/arv/OccPEP2005.pdf http://www.who.int/hiv/topics/arv/WHONon-OccPEP.pdf http://www.who.int/hiv/topics/arv/HIV-PEPflyer081606.pdf
New York State Department of Health	http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=78&guideLineID=3 http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?guideLineID=2
Rhode Island e California	http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=6184&nbr=3983 http://www.dhs.ca.gov/aids/Resources/pdf/pepguidelinesfinal.pdf + (35) per le PPE non occupazionale.
Regno Unito	http://www.info.doh.gov.uk/doh/embroadcast.nsf/vwDiscussionAll/1D1582812A934F1A80257322002ED694 http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4083638
Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe dell' European AIDS Clinical Society (EACS)	http://www.eacs.eu/guide/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
PPE non occupazionale in bambini e adolescenti - American Academy of Pediatrics	http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/6/1475 + (36)
Italia – Ultimo documento in materia	http://www.inmi.it/news/indexLinee.html

In una fase in cui la “evidence based medicine” è indicata come una garanzia ed un’esigenza delle attività sanitarie, non è del tutto fattibile applicarne i principi alla PPE. Non sono infatti disponibili evidenze di efficacia derivanti da studi clinici controllati e sono piuttosto rare le indicazioni che siano sostenute da chiare prove scientifiche applicate all’uomo. Per tale motivo, le raccomandazioni e le indicazioni contenute in questo documento, così come quelle disponibili a livello internazionale, non sono accompagnate, come dovrebbero esserlo linee guida formali, dalla indicazione della “Forza della raccomandazione e livelli di evidenza”, in quanto esse sarebbero in massima parte classificate come AIII, cioè “raccomandazioni basate solo sul consenso degli esperti”.

COUNSELLING

Durante il counselling della persona che riferisce una possibile esposizione ad HIV, vanno innanzitutto illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione, al fine di facilitare una corretta

percezione della probabilità di infezione (che varia in rapporto alle diverse modalità di trasmissione) e favorire la decisione di accettare o rifiutare l'offerta della PPE. Un aiuto in questo senso è quello di fornire al paziente dei termini di paragone per meglio comprendere il rischio correlato alla singola esposizione, e poter compiere quindi una scelta ragionata (37).

Valori di probabilità diversi sono associati alle diverse modalità di trasmissione del virus (vedi Tabella 2 e 3). La forte variabilità osservata dipende dalla carica virale, dal liquido biologico coinvolto nell'esposizione (sangue o altri liquidi biologici) e da numerosi altri fattori, legati all'infettività della fonte e alla suscettibilità individuale, sia comuni a tutte le esposizioni a rischio che specifici di ciascuna.

Tabella 2 - Rischio medio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale

Tipo di esposizione (38)	SC/esp	Tasso %	I.C. 95%*
<i>Percutanea (punture, tagli)</i> *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue	3*/2539	0.12	0.02-0.35
<i>Contaminazione mucosa</i> **congiuntiva, >5 ml sangue	2**/704	0.28	0.03-1.02
<i>Contaminazione di cute lesa</i>	0/675	0	0-0.55
Fattori che aumentano il rischio di SC (17)	Odds ratio	I.C. 95%	P**
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale	5.60	1.99-16.06	0.001
Profilassi post-esposizione con AZT	0.19	0.06-0.52	0.003

Tabella 3 - Rischio medio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	39
Rapporto anale recettivo con fonte infetta	Da 0.5% (1 su 200) a 3.0% (6 su 200)	40-41
Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta	Da 0.1% (1 su 1000) a 0.2% (2 su 1000)	41-42
Rapporto anale insertivo con fonte infetta	0.065% (1 su 1500)	41-42
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta	0.05% (1 su 2000)	41-42
Rapporto orale con eiaculazione con fonte infetta	0-0.04% (1 su 2500)	43-45

Alla luce delle attuali conoscenze derivanti dagli studi sulla trasmissione sessuale e materno fetale, è accertato che il rischio risulta tanto più elevato quanto maggiore è la viremia plasmatica della fonte, anche se non è stato individuato un limite certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile.

Non è del tutto chiarito quanto il trattamento antiretrovirale dei pazienti con infezione da HIV, raggiungendo livelli di virus non misurabili con le tecniche a disposizione o comunque riducendo la carica virale del soggetto infetto, modifichi la trasmissibilità del virus.

Per quanto riguarda la trasmissione per via ematica, una carica virale bassa o non dosabile verosimilmente riduce il rischio di trasmissione parenterale.

Per quanto riguarda la via sessuale, è stato dimostrato che la carica virale nelle secrezioni genitali non corrisponde necessariamente a quella ematica (46-48), e che la concentrazione raggiunta dai diversi farmaci ARV in tali compartimenti può determinare una diminuzione di tale carica e presumibilmente influenzare la possibilità di trasmissione dell'infezione.

Numerosi studi su questo punto hanno raggiunto la conclusione che la concentrazione degli ARV nelle secrezioni genitali è inversamente correlata al legame alle proteine plasmatiche e all'affinità per l'albumina e l'alfa-1 glicoproteina acida. I dati disponibili mostrano che la maggior parte degli NRTI raggiungono concentrazioni elevate, tranne la stavudina (d4T); gli IP e gli NNRTI raggiungono invece concentrazioni scarse. I dati sono riassunti in Tabella 4, che mostra le concentrazioni di farmaco nelle secrezioni genitali maschili e femminili in rapporto alle concentrazioni plasmatiche. Da questi dati emerge inoltre come 3TC, AZT, TDF ed emtricitabina possano essere considerati migliori candidati per la PPE ed eventualmente anche per la PrEP soprattutto nelle donne (49).

Tabella 4 - Concentrazioni di farmaco nelle secrezioni genitali maschili e femminili in rapporto alle concentrazioni plasmatiche (50)

% RISPETTO ALLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA	MASCHIO	FEMMINA
≥ 400%	3TC (600%), TDF (500%)	FTC (450%)
150%-400%	AZT (200%), ABC (150%)	3TC (400%), AZT, IDV (200%)
100%	IDV	ddI
60%-80%	NVP (70%)	NVP (80%) TDF (75%)
20%-50%	APV (20%)	APV (50%), ABC (40%), LPV, ATV (30%), RTV (20%)
< 10%	LPV, NFV (5%), RTV, SQV, EFV (3%), d4T (2%), ENF (ND)	d4T (4%), EFV (0.6%), SQV (ND)

Legenda: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; APV = amprenavir; ATV = atazanavir; AZT = zidovudina; d4T = stavudina; ddI = didanosina; EFV = efavirenz; ENF = enfuvirtide; FTC = emtricitabina; IDV = indinavir; LPV = lopinavir; ND = non dosabile; NFV = nelfinavir; NVP = nevirapina; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; TDF = tenofovir

Studi condotti in Africa su coppie discordanti per valutare l'effetto sui tassi di sieroconversione del trattamento antiretrovirale vs. nessun trattamento indicano una riduzione della trasmissione nei partner dei pazienti in HAART in confronto ai controlli dell'80-98% (51-53), così come non sono stati osservati casi di trasmissione fra coppie sierodiscordanti in cui il/la partner con infezione da HIV aveva viremia non dosabile durante HAART in occasione di una gravidanza naturale (54). Questa conclusione non viene però confermata in altri studi su popolazioni omosessuali (55, 56).

In conclusione, la terapia antiretrovirale altamente efficacia (HAART) potrebbe avere il potenziale beneficio di ridurre la trasmissione (57), ma anche il potenziale rischio di prolungare il periodo di contagiosità (50). L'aderenza alle misure di prevenzione raccomandate rappresenta, pertanto, una soluzione ancora irrinunciabile per contrastare la diffusione del virus.

GESTIONE

Le raccomandazioni nazionali e i documenti internazionali sostanzialmente *concordano sui criteri sui quali basare l'offerta della PPE agli esposti, con alcune differenze sulla forza della raccomandazione, nei casi di esposizione sessuale a minore probabilità di trasmissione del virus (vedi Tabelle 5 e 6).*

Le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno individuare al loro interno (o in altre strutture poste nelle immediate vicinanze e pertanto raggiungibili entro il tempo raccomandato per l'inizio della profilassi) la struttura ed il personale sanitario responsabile dell'avvio della PPE e stilare un protocollo di collaborazione e di supporto di consulenza con i reparti di malattie infettive che dispongano dei farmaci ARV al fine di assicurare l'eventuale somministrazione della prima dose di PPE secondo quanto previsto dalle raccomandazioni.

L'offerta della PPE non occupazionale potrà vedere coinvolti i centri di counselling e testing, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso. Ove ritenuto necessario potranno essere predisposti pacchetti con i farmaci necessari all'avvio della PPE ("start kit" per i primi 1-3 giorni), per esempio nella impossibilità logistica di raggiungere un centro di riferimento nei tempi dovuti. In tutti i casi, dopo che all'esposto sia stato garantito il primo intervento, questi dovrà essere avviato al centro specializzato identificato per il proseguimento del counselling e del follow up e per la somministrazione successiva dei farmaci della PPE.

Sono stati identificate differenze nell'offerta della PPE correlate al sesso della persona esposta e al tipo di ospedale presso il quale riceveva assistenza (58), e politiche di offerta difformi sono state osservate in varie realtà, compresa quella italiana; *andrebbe quindi fatto ogni sforzo per evitare che restrizioni non correlate alle caratteristiche dell'esposizione possano limitare l'accesso ad un pronto inizio della PPE laddove indicato.*

Tabella 5 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV

PPE/ CARATTERISTICHE DELL'INCIDENTE	RACCOMANDATA	CONSIDERATA	SCONSIGLIATA
Paziente fonte	Paziente fonte con infezione da HIV accertata	<ul style="list-style-type: none"> - Paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto o che riferisce di essere sieronegativo - Paziente fonte non identificabile o non disponibile 	Paziente fonte negativo (effettuare una valutazione epidemiologica, in base ai fattori di rischio, delle possibilità che sia in fase finestra)
Modalità di esposizione	<ul style="list-style-type: none"> - Ferita o puntura con ago o altro tagliente - Contaminazione congiuntivale 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminazione di cute lesa o altre mucose - Ferita da morso 	Contaminazione di cute integra
Materiale biologico coinvolto	<ul style="list-style-type: none"> - Sangue - Altro materiale biologico visibilmente contenente sangue - Liquido cerebrospinale - Materiale ad elevata concentrazione virale (p. es. colture, sospensioni concentrate di virus) 	<ul style="list-style-type: none"> - Liquido amniotico - Sinoviale - Pleurico - Pericardico - Peritoneale - Tessuti - Materiale di laboratorio - Sperma o secrezioni genitali femminili 	<ul style="list-style-type: none"> - Urine - Vomito - Saliva - Feci - Sudore - Lacrime

Tabella 6 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione non occupazionale ad HIV

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PPE RACCOMANDATA	PPE CONSIDERATA	PPE SCONSIGLIATA
Esposizione sessuale Rapporto non protetto con paziente fonte con infezione da HIV accertata	<ul style="list-style-type: none"> - Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo - Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione 	Rapporto orogenitale recettivo senza eiaculazione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
Esposizione sessuale Rapporto non protetto con paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto	Violenza	Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione con persona proveniente da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
Esposizione parenterale	Uso, per l'iniezione di droghe, di ago/siringa già utilizzato allo stesso fine da altra persona con infezione da HIV nota	<ul style="list-style-type: none"> - Uso di ago/siringa di persona con stato per HIV non noto ù Ferita con ago durante tentativo di rapina - In caso di morso e/o contaminazione di cute lesa o di mucose con sangue di persona con infezione da HIV nota 	Puntura con ago abbandonato nell'ambiente e in tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti

Valutazione della fonte

La PPE occupazionale è raccomandata in caso di esposizioni a rischio con paziente con infezione da HIV accertata, mentre maggiore cautela è suggerita nei casi in cui la fonte è non nota o non testata. In questo ultimo caso si raccomanda, qualora la fonte sia disponibile, di acquisirne il consenso alla ricerca degli anticorpi anti-HIV. I risultati del test devono essere disponibili nel minor tempo possibile. L'effettuazione del test per HIV il cui risultato sia disponibile entro 4 ore dall'incidente può infatti fornire un criterio di giudizio dirimente. Al fine di ridurre il ricorso a trattamenti inutili e alleviare quanto prima possibile l'ansia legata all'attesa del risultato per l'operatore, è necessario istituire procedure organizzative che prevedano la possibilità di eseguire un test in urgenza anche nelle ore notturne e nei giorni festivi, eventualmente ricorrendo a test rapidi (59). Nel caso in cui questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita dopo pochi giorni per rivalutare il rischio non appena si rendano disponibili ulteriori dati.

Nelle esposizioni non occupazionali, lo stato sierologico della fonte è più spesso sconosciuto (60) e le linee guida nazionali ed internazionali danno indicazione di offrire la PPE se la fonte proviene da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione sulla base della situazione epidemiologica corrente.

Dal momento che la gestione delle esposizioni soprattutto occupazionali si basa molto sul test per HIV della fonte, va ricordata la pur rara possibilità che il paziente risulti negativo al test, ma sia nella fase acuta dell'infezione, e quindi potenzialmente con elevata viremia. Sono stati riportati due casi di infezione occupazionale in seguito ad esposizione a paziente in fase di infezione acuta, in assenza di PPE (61, 62). Più recentemente, è stato suggerito che l'impiego del test sierologico per HIV di quarta generazione antigene-anticorpo sia in grado di identificare l'infezione acuta e quindi di orientare opportunamente verso l'inizio di una PPE; sono stati riportati infatti due casi di puntura accidentale nei quali la PPE è stata istituita sulla base di una positività di tale test per l'antigene; va però sottolineato che in entrambi i casi era comunque presente un criterio di sospetto clinico o epidemiologico relativo alla fonte (63). Uno studio condotto negli USA ha evidenziato che fino al 4% di tutte le persone che accedono volontariamente ai servizi per la diagnosi di HIV risultano negativi alla ricerca degli anticorpi, ma sono nella fase acuta dell'infezione (64), si può quindi supporre che la stessa proporzione sia osservabile nella popolazione HIV-positiva fonte di esposizione.

E' pertanto sempre opportuno effettuare un'attenta valutazione del rischio connesso ad un'esposizione, tramite l'acquisizione dei dati clinici ed epidemiologici della fonte; nello 0.4% dei casi segnalati al Registro Italiano di Profilassi, la PPE è stata istituita dopo esposizione a paziente fonte HIV negativo, ma ad alto rischio. E' però sconsigliato il ricorso a test biomolecolari sulla fonte, per l'elevata probabilità di falsi positivi.

Inizio e durata del trattamento

In tutti i documenti si raccomanda che la PPE venga iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e proseguita per 28 giorni; in generale se ne sconsiglia il ricorso quando sono trascorse oltre 72 ore dall'esposizione. La possibilità di offrire la PPE oltre tale limite di tempo può essere presa in considerazione in casi selezionati ad elevato rischio, come indicato nelle linee guida inglesi che estendono il possibile periodo di offerta a 2 settimane. In un caso di trasfusione di due sacche di emazie concentrate provenienti da un soggetto con infezione acuta, la PPE è stata intrapresa dopo 50 ore, e proseguita per 9 mesi; il ricevente non ha sierconvertito dopo 6 mesi dalla fine del

trattamento (65). Tre riceventi di organi da donatore HIV-positivo hanno iniziato un trattamento con ARV diversi giorni dopo il trapianto (66).

Esami di base e follow up

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counselling, una visita medica e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV al tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi dall'esposizione. Casi di sieroconversione ritardata sono stati descritti (67), ma sono considerati eccezioni. Il prolungamento routinario del follow up sierologico oltre i sei mesi non è pertanto raccomandato. Sono state però osservate sieroconversioni per HIV tardive in soggetti che avevano acquisito un'infezione da virus dell'epatite C (HCV) dopo esposizione a paziente fonte con infezione HIV-HCV (68, 69).

Pertanto le linee-guida statunitensi raccomandano l'estensione del periodo di osservazione per HIV a 12 mesi in caso di infezione da epatite C, e quelle europee prolungano il periodo di osservazione per entrambi i virus anche in caso di esposizione a paziente fonte con infezione HIV-HCV (70). E' consigliabile in ogni caso conservare un campione di materiale prelevato al tempo zero per eventuali accertamenti successivi.

Nelle esposizioni occupazionali, il test per anticorpi anti-HIV a tempo zero ha soprattutto una valenza medico-legale. Per quanto riguarda le esposizioni non occupazionali, in alcuni ambiti il test anti-HIV a tempo zero potrebbe essere percepito come una coercizione, per esempio in caso di violenza sessuale o in casi in cui vi sia il timore di una stigmatizzazione e di discriminazione; nei casi di violenza pertanto il test non deve costituire un prerequisito indispensabile per l'attivazione della PPE (71).

Nelle esposizioni sessuali, soprattutto in persone con comportamenti ad alto rischio o in partner sierologicamente discordanti, aumenta la possibilità che il test a tempo zero risulti positivo: è quindi opportuno effettuare un attento counselling e un risk assessment prima di eseguire il test, e in caso di positività avviare il paziente ad un'assistenza specialistica per l'infezione da HIV (72).

Alcuni casi di sieroconversione inizialmente attribuiti ad un fallimento della PPE, sono stati poi riclassificati sulla base della presenza di HIVRNA nel campione basale dell'esposto, nonostante il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV avesse dato esito negativo. L'utilizzo di metodiche biomolecolari in questa fase, per l'identificazione dei soggetti in fase di pre-sieroconversione, è però sconsigliato per la probabilità non trascurabile di falsi positivi, che potrebbe in definitiva portare ad interrompere una PPE potenzialmente utile (73). Questo stesso problema va tenuto presente in caso di impiego di test rapidi per l'identificazione degli anticorpi anti-HIV nell'esposto. *Per gli stessi motivi di specificità, il ricorso routinario a test biomolecolari per la diagnosi "precoce" di infezione da HIV è sconsigliato anche nel successivo follow up. Nel caso in cui l'esposto sia una donna, in occasione della prescrizione deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza, eventualmente effettuando una ricerca della beta-HCG ematica a tempo zero.*

Sia per le esposizioni occupazionali che non, va valutata l'opportunità di suggerire una profilassi contro l'epatite B il prima possibile dopo un contatto a rischio (DM 20 novembre 2000 e Circolare 30 novembre 2000, n. 19).

L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio nel corso del trattamento per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dallo specialista, sulla base dei farmaci utilizzati e delle condizioni cliniche dell'esposto. Idealmente, il contatto tra la struttura di cura e l'esposto (dal momento iniziale della segnalazione dell'esposizione, valutazione del rischio e offerta della PPE e

per tutto periodo di trattamento e di follow up) deve essere utilizzato come percorso di counselling per ribadire la necessità di adozione delle misure di prevenzione della trasmissione del virus. Questo appare particolarmente importante in caso di offerta o richiesta di PPE per esposizione sessuale. Infatti, per quanto i dati disponibili abbiano evidenziato che la conoscenza della possibilità di PPE non è associata ad un aumento dei comportamenti a rischio, casi di infezione sono stati segnalati in persone con esposizioni pregresse o successive a quella per la quale è stato offerto il trattamento (pseudo-fallimento della PPE). *Nei casi di esposizione sessuale si consiglia pertanto di fornire all'esposto una scorta iniziale di farmaci; in occasione delle successive visite potranno essere effettuate ulteriori sessioni di counselling per ribadire l'importanza di astenersi da pratiche sessuali non sicure, uno screening per le malattie a trasmissione sessuale (74), nonché una valutazione dell'aderenza, e sarà possibile gestire eventuali effetti collaterali; tutto questo in modo da assicurarsi il completamento del trattamento prescritto e del follow up previsto.* Se infatti la frequenza di completamento della PPE dopo esposizione sessuale è risultata sufficientemente elevata (68-100% nei vari studi), le frequenze di completamento del follow up previsto erano minori, oscillando fra il 29 e l'80%.

E' inoltre importante informare i soggetti con infezione da HIV dell'esistenza della PPE, in modo da poter eventualmente permettere ai partner discordanti di ricevere counselling e assistenza in tempo utile (75).

Trattamento

Un regime iniziale di PPE a tre farmaci (HAART) è oggi raccomandato nella maggior parte dei paesi europei, inclusa l'Italia, e in alcuni stati degli USA. Parimenti un regime HAART è considerato preferibile dai CDC per quanto riguarda la PPE non occupazionale.

Nella scelta del regime iniziale di PPE devono essere considerati diversi fattori. Dai dati di letteratura e, conseguentemente, dalle linee guida disponibili si evince che qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE inclusi eventuali nuovi farmaci che si rendano disponibili in futuro, con le stesse controindicazioni. La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, nei regimi standard di PPE, essendone stata dimostrata l'associazione con alcuni casi gravi di tossicità (76-78). Inoltre la stavudina è risultata maggiormente associata con tossicità mitocondriale, lipoatrofia e ipertrigliceridemia rispetto ad altri NRTI. Ancora, l'abacavir è stato associato a gravi reazioni da ipersensibilità in percentuali che arrivano fino all'8% dei pazienti con infezione da HIV. Sebbene la tossicità in soggetti non infetti non sia stata valutata specificamente, si raccomanda di riservarne l'uso solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide.

L'anamnesi clinica e farmacologica del paziente fonte deve guidare lo specialista nella scelta dei farmaci da combinare. *Alla luce della significativa prevalenza di resistenza farmacologica nei pazienti con infezione da HIV, grande importanza è data alla valutazione della possibilità di resistenza del ceppo della fonte.* Questa è stata documentata in maniera significativa in specifici studi di prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali (79), ed è risultata associata alle più recenti segnalazioni di fallimento della PPE. *I test per la determinazione delle resistenze genotipiche e/o fenotipiche, se disponibili, devono essere presi in considerazione, ma la loro esecuzione ad hoc non è raccomandata ai fini della PPE.*

Nella scelta del regime si deve tenere conto della biodisponibilità del farmaco: nelle esposizioni sessuali, alcuni farmaci, come 3TC, AZT, TDF ed emtricitabina possono essere considerati migliori candidati per la PPE per la loro maggiore concentrazione a livello genitale, soprattutto nelle donne

(49). Alcune condizioni fisiologiche possono influire sulla concentrazione dei farmaci: le concentrazioni di diversi IP, ad esempio, possono diminuire anche considerevolmente rispetto al livello terapeutico nel terzo trimestre di gravidanza; è stata recentemente dimostrata in questa fase una buona concentrazione e sicurezza di atazanavir (80).

La scelta del regime deve inoltre tener conto delle possibili interazioni con altre sostanze farmacologiche e del profilo di tossicità dei farmaci inclusi nella combinazione. In generale, anche nella PPE è attuale la ricerca di regimi potenzialmente efficaci, semplificati e di maggiore tollerabilità per il paziente per favorire una maggiore aderenza al trattamento (81). La maggior parte dei regimi di PPE raccomandati ed utilizzati comprendono 2 NRTI associati ad un IP, mentre meno frequente è l'associazione con un NNRTI. Tra gli NRTI, è in aumento il ricorso ai farmaci "nucleotidici" per sfruttarne il favorevole profilo farmacologico ai fini della PPE e la buona tollerabilità. Tra gli IP, è osservata una maggiore tendenza a consigliare ed utilizzare le associazioni potenziate con ritonavir. Sono anche riportate casistiche di PPE con regimi costituiti dalla combinazione di 3 NRTI, peraltro indicati come prima scelta in alcune linee guida; la validità di questi regimi è però ampiamente dibattuta, sulla base della minore potenza dimostrata nei pazienti e della minore barriera genetica rispetto alle combinazioni contenenti IP potenziati. Sono stati infine segnalati casi aneddotici di utilizzo di inibitori della fusione per esposizioni a ceppi virali multiresistenti. Teoricamente, l'inibitore della fusione enfuvirtide (T20) potrebbe essere di beneficio nella PPE perché la sua attività si esplica prima dell'integrazione fra virus e cellule dell'ospite; esperimenti in vitro ne hanno però dimostrato l'inefficacia quando somministrato dopo due ore dall'inoculo virale (82). Inoltre, la modalità di somministrazione (iniezione sottocutanea BID) e la potenziale formazione di anticorpi anti-T20 che reagiscono in maniera crociata con la gp41 di HIV, dando dei risultati falsi positivi, ne limitano le possibilità di impiego ai casi a maggior rischio di resistenza in aggiunta ad un regime "HAART" di PPE. E' stato anche riportato un caso di utilizzo di inibitori del CCR5: un operatore sanitario puntosi accidentalmente con un paziente in stadio terminale per un'infezione con un ceppo virale multiresistente è stato trattato con una PPE di combinazione che includeva il maraviroc, utilizzato nella fonte, risultando negativo per HIV a 6 mesi; il farmaco è stato ben tollerato (83). Sarà interessante, nel futuro, la valutazione della classe degli inibitori dell'integrasi.

In assenza di indicazioni su possibili resistenze nella fonte e di controindicazioni specifiche, il regime iniziale può essere costituito da zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir oppure tenofovir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir (o saquinavir/ritonavir). In alternativa, si può usare un regime semplificato monoclasse quale zidovudina + lamivudina + tenofovir. Nel caso in cui l'esposto sia una donna, deve essere ricordata la possibile interazione degli ARV con i contraccettivi orali, inclusa la profilassi post-coitale, e devono essere sempre suggeriti metodi contraccettivi di barriera fino al termine del follow up.

Tossicità

Dal momento che la maggior parte delle esposizioni occupazionali ad HIV non determinano la trasmissione dell'infezione (vedi Tabelle 2 e 3), la potenziale tossicità della PPE deve essere attentamente presa in considerazione nell'offrirla e deve essere discussa con l'esposto.

Informazioni sulla tossicità dei farmaci ARV, in mono-somministrazione o in combinazione, sono disponibili grazie a studi su pazienti con infezione da HIV. In pratica, tutti i farmaci ARV hanno dimostrato di possedere una potenziale tossicità, più o meno specifica per la classe o per il singolo composto, più o meno frequente e grave. Non è certo però fino a che punto queste informazioni possano essere applicate a persone non infette che ricevono la PPE per una durata prevista di sole 4 settimane. E' stata inoltre notata una frequenza di eventi avversi, e di interruzione del trattamento

dovuta agli eventi avversi, rispettivamente di 6 e 8 volte superiore in operatori sanitari in PPE rispetto a pazienti con infezione da HIV in terapia (84).

Effetti collaterali sono riscontrabili nel 50-70% circa dei trattati e sono causa di interruzione prematura della PPE nel 20-30% circa dei casi. In una recente rassegna sistematica della Cochrane Collaboration è emerso che la frequenza di effetti collaterali è maggiore nei regimi a tre farmaci che comprendano un IP rispetto ai regimi a due farmaci, ma la frequenza di interruzione non risulta significativamente diversa: in una meta-analisi degli studi valutabili (85-87), l'odds ratio combinato per gli eventi avversi era di 1.75 (I.C. 95% 1.41-2.17), mentre quello per l'interruzione era di 1.21 (I.C. 95% 0.94-1.55) (88). E' inoltre possibile, in caso di eventi avversi interrompere l'IP completando comunque la PPE (85).

La tossicità, usualmente ad esordio precoce (mediana: 3-4 giorni) e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, malessere e astenia, e cefalea. Molti degli effetti collaterali associati alla PPE possono essere controllati con adeguati farmaci sintomatici. L'incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione, quali nefrolitiasi, eruzione cutanea o epatite tossica, è stata stimata in circa lo 0.7% (IC 95% 0.38-1.20) ed è risultata associata ai regimi che includevano un IP (27, 89). E' stato dimostrato che i farmaci ARV determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità, però, che essi possano indurre danni importanti e irreversibili come osservato nei pazienti in trattamento cronico appare minima (90).

Un ulteriore fattore che influenza la tossicità dei farmaci ARV è rappresentato dalla possibilità di interazione con numerosi altri farmaci, potendo a sua volta associarsi agli effetti indesiderati di questi ultimi. La potenziale tossicità dei farmaci ARV e le interazioni tra questi e con altri farmaci comportano la necessità che la gestione della PPE sia affidata a personale medico esperto nell'utilizzo degli ARV. Per quanto riguarda la PPE in gravidanza, allo stato attuale delle conoscenze appare certo che la gravidanza in sé non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE e che quanto noto circa la potenziale tossicità dei farmaci ARV sul feto o sul neonato deve essere discusso con la donna esposta. Nel caso di progettazione di una gravidanza, le donne esposte devono essere invitate a procrastinarla ad almeno un mese dopo la sospensione della PPE. In generale, diversi studi sui neonati non infetti di donne che hanno assunto farmaci ARV nel corso della gravidanza permettono di concludere che la PPE è presumibilmente sicura quando assunta in gravidanza, anche quando vengono utilizzati inibitori della proteasi (91). L'effetto teratogeno evidenziato in primati per l'efavirenz ne sconsiglia comunque l'uso in gravidanza. La segnalazione di gravi casi di acidosi lattica associati all'utilizzo di una combinazione di stavudina e didanosina fanno ritenere che tali farmaci dovrebbero essere utilizzati in gravidanza solo in mancanza di alternative. Infine indinavir, per la possibilità di iperbilirubinemia da esso indotta, non dovrebbe essere utilizzato in una donna giunta in prossimità del parto. Non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine (carcinogenicità e possibile effetto mutageno, tossicità mitocondriale) derivante dall'uso dei farmaci ARV in soggetti non infetti con HIV per un periodo previsto di 4 settimane.

CASI PARTICOLARI

Violenza

La possibilità di acquisire una malattia a trasmissione sessuale in caso di violenza dipende da diversi fattori, quali il tipo di rapporto sessuale, lo stadio clinico dell'infezione nell'aggressore, la presenza di altre malattie a trasmissione sessuale, in particolare quelle ulcerative nell'aggressore o

nella vittima, la presenza di lesioni traumatiche con conseguente esposizione delle mucose al sangue. Alcuni di tali fattori favorevoli la trasmissione sessuale dell'HIV sono peculiari degli atti di violenza sessuale, in particolare il mancato utilizzo del preservativo, la possibilità che in occasione dell'aggressione sia le vittime che gli aggressori riportino lesioni traumatiche genitali ed extragenitali che possono favorire la trasmissione del virus, l'alta frequenza di rapporti anali (35). Inoltre, è stato riportato che più del 25% delle vittime di violenza sessuale riferisce di essere stata aggredita da più persone; in questi casi, tutti i fattori sopra riportati vengono ad essere amplificati.

Sebbene sia stato stimato che il rischio di contrarre l'HIV a seguito di un episodio di violenza sessuale sia molto più basso rispetto a quello di contrarre altre malattie sessualmente trasmesse, e pari mediamente a 1/500 per singolo rapporto, non è possibile indicare le reali dimensioni del problema in quanto è sottostimato sia il numero di atti di violenza sessuale, sia la prevalenza dell'infezione da HIV negli stupratori. Una valutazione del rischio di trasmissione dipende dalla prevalenza di HIV locale e dalla natura del rapporto violento (92).

Casi di infezione da HIV sono stati comunque descritti in letteratura sia in adulti che in minori che avevano subito violenza sessuale (93). In altri studi, invece, l'acquisizione dell'infezione da HIV in persone che avevano subito violenza sessuale non è stata evidenziata (94).

L'accesso alla PPE dopo violenza sessuale è risultato comunque molto inferiore all'atteso: in Francia, dove la PPE non occupazionale è dispensata nelle unità di pronto soccorso oltre che in quelle per HIV, è emerso che nel 2001-2002 erano state denunciati 623 casi di stupro (dei 6200-12400 stimati), e nello stesso periodo 94 persone avevano intrapreso una PPE per violenza carnale (95): il gap fra questi dati suggerisce che il numero di vittime di violenza che non ha accesso alla PPE, anche considerando che non in tutti i casi possa essere prescritta (tempo intercorso, casi fra marito e moglie, ecc.) è elevato in modo allarmante.

Un altro problema rilevante è quello della compliance con il trattamento ed il follow up: i fattori associati con l'aderenza alla PPE erano il livello di scolarizzazione e la conoscenza dello stato sierologico per HIV dell'assalitore (96, 97).

Inoltre, per andare incontro ai bisogni delle donne vittime di violenza carnale, i protocolli devono prevedere l'offerta di una profilassi farmacologica contro HIV e contro le gravidanze indesiderate allo stesso tempo (98). La profilassi contro HIV prevede la somministrazione di tre farmaci ARV in associazione, generalmente appartenenti a classi diverse: due NRTI ed un IP. E' però emersa da studi sull'efficacia della contraccezione orale nelle donne con infezione da HIV in terapia antiretrovirale, la possibilità di interazioni farmacologiche fra i contraccettivi orali e gli IP, che ne controindica l'associazione. Non vi sono attualmente linee-guida o raccomandazioni internazionali sulla PPE che prendano specificamente in esame questo problema, sebbene tutte quelle sulla profilassi non occupazionale considerino la violenza sessuale una motivazione di primaria importanza per offrire la profilassi, indipendentemente dalla conoscenza dello stato sierologico dell'aggressore. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel suo documento "Clinical Management of Rape Survivors", aggiornato nel 2005, riporta uno schema di profilassi contro l'HIV basato essenzialmente su due NRTI, AZT e 3TC, specificando che questi farmaci sono più facilmente disponibili in tutte le realtà; l'aggiunta dell'IP viene suggerita per quelle situazioni in cui vi sia ampio accesso alla terapia ARV, e quindi una maggiore probabilità di esposizione a ceppi di HIV resistenti ad alcuni farmaci, ricordando però la maggiore incidenza di effetti indesiderati. Nello stesso documento, a seguire, viene indicato il regime di scelta per la prevenzione delle gravidanze non desiderate che si basa su una unica somministrazione di levonorgestrel pari a 750 µg, ma non viene presa in considerazione l'interazione fra i due regimi. Il New York State Department of Health, nelle sue raccomandazioni per la profilassi antiretrovirale dopo violenza sessuale,

suggerisce un regime basato su tre NRTI, AZT, 3TC e TDF, per la maggiore facilità di somministrazione e la minore incidenza di effetti collaterali.

Al fine quindi di una scelta ottimale del regime di PPE va ricordato che sia IP che NRTI possono interagire con i contraccettivi orali. In particolare, interazioni con il levonorgestrel, che nel nostro Paese è utilizzato per la contraccezione di emergenza, sono riportate o ipotizzate per la nevirapina, il nelfinavir, il ritonavir, il lopinavir/r. L'indinavir non sembra diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali, ma la sua assunzione è poco maneggevole per la necessità di una contemporanea assunzione di notevoli quantità di liquidi per prevenire la formazione di calcoli a livello renale. E' infine da ricordare, anche in questo caso, l'offerta di una profilassi contro l'epatite B e contro le infezioni sessualmente trasmesse; indicazioni complete sono presenti sulle recenti linee guida predisposte dai CDC (99).

Predisposizione di una PPE in anticipo

Per quanto riguarda la PPE occupazionale, il timore di contrarre l'infezione da HIV da parte dello staff operatorio, ad esempio in pazienti HIV-positivi in attesa di trapianto di organo solido, è un fattore cruciale (100). Allo scopo, è stato sviluppato un protocollo pre-esposizione specifico per i centri che eseguono trapianti. Esso prevede, al momento dell'ingresso del paziente nella lista trapianti, la valutazione da parte di specialisti della sua situazione clinica, viro-immunologica e terapeutica per quanto riguarda le infezioni da HIV (comprese resistenze genotipiche), virus dell'epatite B/delta e C, che viene riportata su una scheda contenente le informazioni necessarie per un'ottimale gestione post-esposizione e l'indicazione dei farmaci ARV da utilizzare in caso di infortunio. La scheda viene posta nella cartella operatoria del paziente per essere prontamente disponibile. Il protocollo è stato proposto ed adottato anche per pazienti con infezione da HIV che vengono sottoposti ad intervento chirurgico di elezione (101, 102).

Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)

Dati incoraggianti da studi animali hanno acceso l'interesse per la PrEP con ARV come strategia per prevenire l'infezione da HIV (103), anche se le esperienze sono ancora scarse (104). Altri studi hanno fornito dati meno incoraggianti; ad esempio, in macachi esposti settimanalmente per via intrarettale con SHIV, e trattati quotidianamente o settimanalmente con TDF per via orale, l'infezione è stata ritardata di 6 e 7 settimane rispettivamente rispetto ai controlli non trattati, ma in ultimo si è verificata in tutti gli animali (105). Un modello matematico utilizzato per predire l'impatto di questa misura ha stimato che mirando la PrEP, nei prossimi 10 anni potrebbero essere evitate approssimativamente da 2.7 a 3.2 milioni di nuove infezioni nell'Africa sub-sahariana, postulando un'efficacia della PrEP del 90%; d'altro canto, tali benefici andrebbero persi se l'efficacia scendesse al 50% (106). Una forma di PrEP in uso è quella di fornire i farmaci ai soggetti con possibili comportamenti a rischio dopo averli ben informati sulle adeguate misure di prevenzione da adottare e sulla possibilità di utilizzare i farmaci come *extrema ratio* solo in caso di effettiva necessità, in teoria rappresentata essenzialmente dalla rottura del profilattico. Peraltro nelle esperienze fin qui condotte il rischio di nuove infezioni è risultato lievemente minore nei gruppi ai quali è stata fornita la PrEP, mentre sono stati segnalati comunque casi di fallimento. Nel nostro paese non è attualmente prevista tale possibilità; nel counselling alle coppie sierodiscordanti o ai soggetti ad alto rischio va ribadito che sia la PPE che la PrEP non sono la pillola del giorno dopo, non vanno considerate misure di prevenzione e non sono infallibili. La sicurezza si ha mantenendo adeguati comportamenti sessuali "sicuri" ed in particolare utilizzando il profilattico. Come conseguenza di ciò, sono fortemente da scoraggiare tutte quelle esperienze, riportate spesso a livello aneddotico/ricreativo, di persone che utilizzano "cocktails di farmaci e sostanze stupefacenti", ossia

pericolose associazioni di farmaci antiretrovirali, farmaci indicati per la disfunzione erettile e sostanze psicoattive.

APPENDICE

I centri clinici autorizzati alla dispensazione di farmaci ARV devono segnalare tutti i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso il Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma (Tel 06-551704930-902-903, Fax 06-5582825 e-mail: irapep@inmi.it).

RACCOMANDAZIONI	http://www.inmi.it/news/LineeGuida/Lineeguida%20PPE.htm http://www.inmi.it/news/LineeGuida/LineeGuidaPPE.pdf
SCHEDE DI SEGNALAZIONE	http://www.inmi.it/news/LineeGuida/SchedaPPEOcc%20new.pdf http://www.inmi.it/news/LineeGuida/schedaPPENonOcc%20new.pdf http://www.inmi.it/news/LineeGuida/SchedaPPEFU.pdf

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Saag MS. Candidate antiretroviral agents for use in post exposure prophylaxis. *Am J Med* 1997;102:25-31.
2. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *NEJM* 1996;335:1621-9.
3. Stephenson J. PEP talk: treating nonoccupational HIV exposure. *JAMA* 2003;289:287-8.
4. Niu MT, Stein DS, Schnittmann SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501.
5. Bottiger D, Johansson N-G, Samuelsson B, et al. Prevention of simian immunodeficiency virus (SIV) or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;11:157-62.
6. Tsai C-C, Emau P, Follis KE et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl) Adenine treatment for prevention of persistent Simian Immunodeficiency Virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
7. Tsai C-C, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science* 1995;270:1197-9.
8. Emau P, Jiang Y, Agy MB, Tian B, Bekele G, Tsai CC. Post-exposure prophylaxis for SIV revisited: animal model for HIV prevention. *AIDS Res Ther* 2006;3:29.
9. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of post exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (Human Immunodeficiency Virus Type 2). *J Virol* 2000;20:9771-5.
10. Van Rompay KKA, Berardi CJ, Aguirre NL, et al. Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1998;12:F79-F83.
11. Van Rompay KKA, McChesney MB, Aguirre NL, et al. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2001;184:429-38.
12. Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *AIDS* 2000;14:1864-5.

13. Connor EM, Sperling RS, Gelberg R, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type with zidovudine treatment. *NEJM* 1994;331:1173-80.
14. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD003510.
15. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
16. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *NEJM* 1998;339:1409-14.
17. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *NEJM* 1997;337:1485-90.
18. Health Protection Agency. Occupational transmission of HIV – summary of published reports. March 2005 Edition. London: Health Protection Agency, March 2005. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/bbv/pdf/intl_HIV_tables_2005.pdf e Tomkins S, personal communication.
19. De Carli G, Puro V, Petrosillo N, et al. "Side" effects of HAART: decreasing and changing occupational exposure to HIV-infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001;15:235-7.
20. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH; Praca Onze Study Team. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:519-25.
21. Poynten IM, Smith DE, Cooper DA, Kaldor JM, Grulich AE. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV Med* 2007;8:374-81.
22. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
23. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007;21:262-3.
24. Pinkerton SD, Steven D, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of chemoprophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998;12: 1067-78.
25. Dilly JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *Ann Intern Med* 1996;124:855.
26. Lot F, Larsen C, Baum-Parmentier V, Laporte A. Sexual HIV postexposure prophylaxis (PEP) in France. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 2001 [abstract 226].
27. Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, Lamontagne F, Pillonel J, Desenclos JC. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS* 2002;16(3):397-405.
28. Leynaert B, Downs AM, and De Vincenzi I for the European study group on heterosexual transmission of HIV. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. Variability of infectivity throughout the course of infection. *Am J Epidemiol* 1998;148:88-96.
29. Barham L, Lewis D, Latimer N. One to one interventions to reduce sexually transmitted infections and under the age of 18 conceptions: a systematic review of the economic evaluations. *Sex Transm Infect* 2007;83:441-7.
30. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2004;164:46-54.

31. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos JC, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS* 2006;20):1753-61.
32. Hornberger J, Holodniy M, Robertus K, Winnike M, Gibson E, Verhulst E. A systematic review of cost-utility analyses in HIV/AIDS: implications for public policy. *Med Decis Making* 2007;27:789-821.
33. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS* 2007; 21):1165–74.
34. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.
35. Fisher M, Benn P, Evans B, et al; Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV).UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006;17:81-92.
36. Peter L. Havens and Committee on Pediatric AIDS. Postexposure Prophylaxis in Children and Adolescents for Nonoccupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus. *Pediatrics* 2003;111;1475-89.
37. Vertesi L. Risk assessment stratification protocol (RASP) to help patients decide on the use of post-exposure prophylaxis for HIV exposure. *CJEM* 2003;5:46-8.
38. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill* 1999;4:33-6. (updated)
39. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
40. DeGruttola V, Seage GR III, Mayer KH, et al. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clinical Epidemiol* 1989;42:849-56.
41. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, et al. Reducing the risk of sexual HIV transmission: Quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act and condom use. *Sex Transm Dis* 2002;29:38-43.
42. European Study Group. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992;304:809-13.
43. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150:306–11.
44. Dillon B, Hecht FM, Swanson M, et al. Primary HIV infections associated with oral transmission. In: Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, California. January 30-February 2, 2000.
45. Page-Shafer K, Shiboski CH, Dennis H, et al. Risk of HIV infection attributable to oral sex among men who have sex with men and in the population of men who have sex with men. *AIDS* 2002;16:2350-2.
46. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *NEJM* 1998;339:1803-9.
47. Craigo JK, Patterson BK, Paranjpe S, et al. Persistent HIV type 1 infection in semen and blood compartments in patients after long-term potent antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:1196-209.
48. Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003;17:2169-76.
49. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2007;21:1899-907.
50. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: Antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146:591-601.

51. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:96-101.
52. Kayitenkore K, Bekan B, Rufagari J, et al. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract MOKC101.
53. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS* 2006;20:85-92.
54. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:324-6.
55. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92:388-394.
56. Dukers NH, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002;16:F19-F24.
57. Lalani T, Hicks C. Does antiretroviral therapy prevent HIV transmission to sexual partners? *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:80-5.
58. Merchant RC, Mayer KH, Becker BM, DeLong AK, Hogan JW. Predictors of the Initiation of HIV Postexposure Prophylaxis in Rhode Island Emergency Departments. *AIDS Patient Care STDS* 2007 Dec 20 [epub ahead of print].
59. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, et al. Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers. *J Hosp Infect* 2004;57:179-82.
60. Körner H, Hendry O, Kippax S. Safe sex after post-exposure prophylaxis for HIV: intentions, challenges and ambivalences in narratives of gay men. *AIDS Care* 2006;18:879-87.
61. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: Italian Multicenter Study: the Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-8.
62. Lot F, Abiteboul D. Occupational infections with HIV in France among health-care personnel. *Bull Epidemiol Hebdom* 1999;18:69-70.
63. Giulieri S, Schiffer V, Yerly S, Burgisser P, Hirschel B, Cavassini M. The trap: professional exposure to human immunodeficiency virus antibody-negative blood with high viral load. *Arch Intern Med* 2007;167:2524-6.
64. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *NEJM* 2005;352:1873-83.
65. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Ann Intern Med* 2000;133:31-4.
66. Villa E, Nanni Costa A. HIV-positive organs used for transplant in Italy due to human error. *Euro Surveill* 2007;12(3):E070308.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070308.asp#1>
67. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997;102(Suppl 5B):115-6.
68. Black LM. One unnecessary needle = HIV + HCV. *Adv Exposure Prev* 1999;4:25-9.
69. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *NEJM* 1997;336:919-22.
70. Linee guida USA: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm> e Linee guida europee: Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G; European Occupational Post-

Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill* 2004;9:40-3.

71. Roland M. Post-exposure prophylaxis following non-occupational exposures. Background document for the joint ILO/WHO technical meeting for the development of guidelines and policies on occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis, Geneva, September 2005. Available at <http://www.who.int/hiv/topics/arv/WHONon-OccPEP.pdf>.
72. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz RJ, et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. *AIDS Care* 2007 Oct 24;1-6.
73. Roland ME, Elbeik TA, Kahn JO, et al. HIV RNA Testing in the Context of Nonoccupational Postexposure Prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;190:599-604.
74. Hamlyn E, McAllister J, Winston A, et al. Is screening for sexually transmitted infections in men who have sex with men who receive non-occupational HIV post-exposure prophylaxis worthwhile? *Sex Transm Infect* 2006;82:21-3.
75. Rey D, Bouhnik AD, Peretti-Watel P, Obadia Y, Spire B; the VESPA Study Group. Awareness of non-occupational HIV postexposure prophylaxis among French people living with HIV: the need for better targeting. *AIDS* 2007;21 Suppl 1:S71-6.
76. U.S. Department of Health & Human Services. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001;49:1153-6.
77. Cattelan AM, Erne E, Saltino A, et al. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. *Clin Infect Dis* 1999;29:455-6.
78. Johnson S, Baraboutis JG. Adverse effects associated with use of Nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA* 2000;284:2722.
79. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.
80. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007;21:2409-15.
81. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF Plus Lamivudine or Emtricitabine for Nonoccupational Postexposure Prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Dec 20 [Epub ahead of print].
82. Terrazas-Aranda K, Van Herrewege Y, Lewi PJ, Van Roey J, Vanham G. In vitro pre- and post-exposure prophylaxis using HIV inhibitors as microbicides against cell-free or cell-associated HIV-1 infection. *Antivir Chem Chemother* 2007;18:141-51.
83. Méchai F, Quertainmont Y, Sahali S, Delfraissy JF, Ghosn J. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol* 2008;80:9-10.
84. Quirino T, Niero F, Ricci E, et al. HAART tolerability: post-exposure prophylaxis in healthcare workers versus treatment in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2000; 5:195-7.
85. Puro V, De Carli G, Ippolito G for the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Postexposure HIV prophylaxis regimen. *Clin Infect Dis* 2005;40:205-6.
86. Swotinsky RB, Steger KA, Sulis C, Snyder S, Craven DE. Occupational exposure to HIV: experience at a tertiary care center. *J Occup and Environ Med* 1998;40:1102-9.
87. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, et al. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;12:780-5.
88. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD002835.

89. Puro V, Soldani F, De Carli G, Lazarevic Z, Mattioli F, Ippolito G on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral HIV post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003;17:1988–90.
90. Italian Registry of Antiretroviral Post-exposure Prophylaxis. Effects of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000;14:2407–8.
91. Morris AB, Dobles AR, Cu-uvin S, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:30-3.
92. Welch J, Mason F. Rape and sexual assault. *BMJ* 2007;334:1154-8.
93. Murphy S, Kitchen V, Harris JRW, Forster SM. Rape and subsequent seroconversion to HIV. *BMJ* 1989; 299:718.
94. Lopez-Varela M, Garcia-Rodriguez J, Martinez-Rapico R. Low risk of HIV transmission in rape victims. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:622.
95. Carrieri MP, Bendiane MK, Moatti JP, Rey D. Access to HIV prophylaxis for survivors of sexual assault: the tip of the iceberg. *Antiviral Therapy* 2006;11:391–2.
96. Sonder GJ, van den Hoek A, Regez RM, et al. Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004. *Sex Transm Dis* 2007;34:288-93.
97. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaiordanou PM. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sex Transm Dis* 2005;32:214-9.
98. Holmes MM, Resnick HS, Kilpatrick DG, Best CL. Rape-related pregnancy: estimates and descriptive characteristics from a national sample of women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:320-4.
99. Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55(RR11);1-94. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>
100. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *NEJM* 2002;347:284-7.
101. De Carli G, Puro V, Orchi N, Ippolito G. Predisposition of antiretroviral prophylaxis for solid organ transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7:171-2.
102. Puro V, De Carli G. Prevention of occupational HIV transmission in surgeons in the HAART era. *Arch Surg* 2006; 141:611.
103. Grant RM, Buchbinder S, Cates W Jr, et al. Promote HIV chemoprophylaxis research, don't prevent it. *Science* 2005;309:2170–1. AIDS Vaccine Advocacy Coalition PrEP watch. Available at: <http://www.prepwatch.org/>
104. Centers for Disease Control and Prevention CDC trials of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: clinical trials in Botswana, Thailand, and the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/prep.htm>.
105. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, et al. Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis* 2006;194:904-11.
106. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 Transmission in Resource-Limited Settings. *PLoS ONE* 2007;2:e875. doi:10.1371/journal.pone.0000875.

INFEZIONE DA HIV E GRAVIDANZA

INTRODUZIONE

Lo scenario epidemiologico e terapeutico dell'infezione da HIV in Italia si è radicalmente modificato negli ultimi anni. L'infezione viene oggi acquisita nella grande maggioranza dei casi per via sessuale, con un progressivo aumento di infezioni fra le donne in età fertile. La malattia ha acquisito un carattere di cronicità, e la più favorevole prospettiva in termini di aspettativa di vita ha determinato una nuova progettualità in ambito sia lavorativo che familiare. In questa ottica rientra un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, favorito non solo dalla migliorata prognosi della malattia nei genitori, ma anche dalla possibilità di minimizzare il rischio di trasmissione dell'HIV da madre a figlio con la combinazione di terapia antiretrovirale, espletamento del parto tramite taglio cesareo elettivo ed allattamento artificiale. Per tutti questi motivi, la gravidanza nelle donne con HIV interessa un numero sempre maggiore di donne e rappresenta una condizione di crescente rilevanza. In questo documento verranno brevemente riassunte le principali conoscenze oggi disponibili sulle misure preventive e terapeutiche relative alla trasmissione verticale dell'infezione ed i punti essenziali per una ottimale assistenza alla donna con HIV in gravidanza e al suo neonato, auspicando una omogeneità su tutto il territorio nazionale. Per la descrizione delle problematiche legate a infertilità e genitorialità in coppie con HIV e alla riproduzione assistita in coppie sierodiscordanti si rimanda ad altre fonti. Si sottolinea come, vista la delicatezza della materia affrontata, sia auspicabile che il coordinamento tra i diversi attori del mondo sanitario che ruoteranno attorno alla donna sia da promuoversi, al fine di agevolare la donna gravida o che programma una gravidanza nelle varie fasi del percorso.

LA VALUTAZIONE PRECONCEZIONALE

Un'appropriate gestione della gravidanza nella donna con HIV si basa su un'identificazione precoce dell'infezione e sull'inserimento della donna in un percorso assistenziale, diagnostico e terapeutico adeguato. Per una ottimale gestione della gravidanza nelle donne con HIV è essenziale che a tutte le donne in età fertile sia assicurato un facile accesso ai servizi di counselling e di assistenza preconcezionale [1]. *Sebbene un tempestivo screening per HIV in gravidanza permetta la applicazione di tutte le misure preventive nei confronti della trasmissione verticale dell'HIV, una strategia di counselling e test in epoca preconcezionale rappresenta l'opzione ottimale per definire adeguatamente le scelte relative al concepimento e preparare adeguatamente una gravidanza nella donna con HIV.*

Per la riduzione della trasmissione al partner maschile non infetto è consigliabile la tecnica di autoinseminazione, mentre rimane invece ancora dibattuto l'uso della metodica del lavaggio seminale per ridurre le possibilità di superinfezione quando i partner sono entrambi HIV-positivi. I tempi attesi della curva di concepimento andrebbero discussi con la coppia avvisandoli della necessità di una eventuale rivalutazione della fertilità di coppia se non si è raggiunto un concepimento dopo 6-12 mesi di tentativi, o in tempi più ristretti se la donna ha più di 35 anni, se ha cicli irregolari o se ha un danno tubarico già noto.

Oltre a permettere di raccomandare alle donne con status HIV ignoto il test e discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV, riproduzione e contraccezione, il counselling preconcezionale e le valutazioni prescrivibili in questa sede permettono di inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (compresa l'eventuale presenza di resistenze), identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza, informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo, prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, valutare e trattare patologie ginecologiche, prescrivere supplementi preconcezionali (acido folico), fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia, l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ed infine impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità [2, 3].

Particolare attenzione e sostegno meritano alcune popolazioni, come le adolescenti con HIV, caratterizzate da dinamiche psicosociali complesse e specifiche e dalla transizione dal contesto assistenziale pediatrico a quello multidisciplinare della donna adulta con HIV, e le donne di nazionalità straniera, fra le quali la percentuale di counselling preconcezionale e di infezione da HIV già nota prima della gravidanza risulta ancora inferiore rispetto alla media delle donne con HIV [4, 5].

VALUTAZIONE INIZIALE

Anche in Italia, come in altri paesi, meno della metà delle gravidanze fra le donne con HIV risultano pianificate [5]. *Per le donne con infezione da HIV già nota in età fertile, è quindi essenziale che l'infettivologo curante sia parte attiva nel favorire e promuovere lo svolgimento di un counselling preconcezionale e l'inserimento della donna in un processo di assistenza adeguato alle varie esigenze della donna nelle diverse fasi della vita riproduttiva.*

In caso di gravidanza, è essenziale che si instauri fin dalle fasi precoci una adeguata collaborazione e comunicazione fra ostetrico e infettivologo, allo scopo di garantire una cura medica ottimale.

La valutazione infettivologica ad inizio di gravidanza deve comprendere gli esami standard previsti in caso di gravidanza più, per quanto riguarda l'HIV, la conta CD4 (da valutare clinicamente anche in relazione al livello più basso raggiunto in precedenza), la quantificazione dell'HIV-RNA, ed un test di resistenza se non sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento. Il regime da impostare andrà definito sulla base della storia clinica e terapeutica, dei risultati delle indagini relative a CD4, RNA e resistenza, della presenza di coinfezioni o della necessità di svolgere profilassi per altre infezioni opportunistiche (es. PCP, MAC), e dei rischi di teratogenicità, anche in relazione all'età gestazionale all'inizio del trattamento. Il regime andrà poi discusso con la donna, alla quale dovranno essere chiaramente presentati, insieme agli aspetti generali di modalità del trattamento, all'importanza dell'aderenza al trattamento ed ai potenziali effetti collaterali, anche gli obiettivi, i rischi e benefici specifici del trattamento antiretrovirale in gravidanza e un adeguato riassunto dello stato delle conoscenze disponibili su eventuali tossicità materne, teratogenicità e potenziali conseguenze a lungo termine nei neonati esposti.

CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA

In assenza di interventi preventivi, il tasso di trasmissione verticale dell'HIV è di circa il 20%, con la maggior parte delle infezioni che avvengono al momento del passaggio nel canale del parto. Nei

paesi sviluppati ed in presenza delle adeguate misure preventive il tasso di trasmissione è inferiore al 2-3%. Un alto livello di viremia ed una bassa conta linfocitaria rimangono i più importanti fattori di rischio, ma non esiste una soglia di carica virale al di sotto della quale si possa escludere la trasmissione dell'infezione [6].

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

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto la terapia antiretrovirale è risultata ridurre il rischio di trasmissione anche in presenza di livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto [7, 8]. Per questi motivi, in gravidanza si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile.

CARATTERISTICHE GENERALI DEL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA

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

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione materna alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione. *Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile. Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [9-11].*

Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza (presenza o meno di indicazione materna al trattamento in aggiunta alla profilassi contro la trasmissione al neonato), l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale [10]. Nelle interruzioni del trattamento antiretrovirale in corso di gravidanza o nel postpartum, in assenza di indicazioni ad un'interruzione immediata e simultanea di tutti i farmaci per ragioni di sicurezza, si dovrà differenziare l'epoca di interruzione dei farmaci presenti in accordo ad eventuali significative differenze di emivita fra essi, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti (vedi oltre).

La gravidanza è caratterizzata da importanti cambiamenti fisiologici che intervengono a vari livelli nell'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e la eliminazione dei farmaci. Ridotti livelli plasmatici di farmaci sono stati riportati da vari autori in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, e soprattutto per gli inibitori della proteasi, che mostrano maggiore variabilità rispetto a NRTI e NNRTI [12-14]. *In generale, non è raccomandato eseguire un monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaci in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma un monitoraggio terapeutico (TDM) andrebbe considerato in situazioni particolari (es. patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, necessità di definire precisamente i livelli in relazione alla presenza di resistenza ecc.).*

MONITORAGGIO VIROLOGICO IN GRAVIDANZA: CARICA VIRALE E RESISTENZA

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione [15-17]. E' quindi particolarmente importante mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza. Il monitoraggio della carica virale può essere svolto ogni due-tre mesi nelle donne in terapia stabile e con HIV non rilevabile all'ingresso, mentre nelle donne che iniziano il trattamento o che vanno incontro a sue modificazioni in gravidanza è opportuno monitorare più strettamente l'andamento della risposta al trattamento. In tutte le donne è comunque raccomandabile l'esecuzione di una valutazione dell'HIV-RNA intorno alle 34-36 settimane di gestazione.

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

TERAPIA ANTIRETROVIRALE NELLE DONNE GIÀ IN TRATTAMENTO AL CONCEPIMENTO

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

TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN DONNE CHE NON HANNO MAI RICEVUTO ANTIRETROVIRALI PRIMA DELLA GRAVIDANZA

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

trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni antepartum e che l'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza. In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti. Nel caso di donne che presentano carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti.

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave. Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI, analoghi non nucleosidici), è raccomandabile sospendere inizialmente questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI. Orientativamente, una prosecuzione degli altri farmaci per circa 7 giorni può essere considerata sufficiente, ma esiste una notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione [18, 19].

CONSIDERAZIONI SPECIFICHE IN GRAVIDANZA

La valutazione ostetrico-ginecologica della madre con HIV non differisce molto da quella della donna non infetta, ma si devono tenere in considerazione i diversi fattori ostetrici potenzialmente in grado di aumentare il rischio di trasmissione del virus HIV dalla madre al neonato (prematrità, rottura delle membrane da più di 4 ore, infezioni del basso tratto genitale e corioamniositi, via del parto, episiotomia e lacerazioni in corso di parto per via vaginale) ed il rischio di effetti avversi della terapia sulla donna, feto e neonato. Oltre alla valutazione TORCH (toxo + rosolia + citomegalovirus + herpes 1-2) ed agli esami di benessere materno da effettuarsi secondo le linee guida per la gravidanza nazionali, è inoltre importante riuscire ad identificare quelle donne che, indipendentemente dall'infezione da HIV, presentano un rischio di parto prematuro. Si consiglia pertanto la identificazione dei fattori di rischio di parto prematuro secondo gli score in uso, la valutazione di infezioni del tratto genitale nel primo trimestre, da ripetersi all'inizio del terzo trimestre, e la valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, da ripetere in epoca successiva su indicazione clinica.

Visto il ruolo delle infezioni genitali nella prematurità e il particolare rischio di parto prematuro nelle gravide con HIV, è essenziale una adeguata prevenzione delle infezioni genitali. Nel caso di evidenza di infezione, si consiglia il trattamento secondo le linee guida per la popolazione generale.

La citologia cervicale per la prevenzione del cervicocarcinoma dovrebbe sempre essere effettuata ad inizio gravidanza, come per la popolazione generale. Dati i rischi specifici che questa popolazione presenta si consiglia l'esecuzione degli esami per il riconoscimento della presenza di HPV, ed eventualmente la caratterizzazione genotipica per l'eventuale identificazione di genotipi ad alto rischio. Se il risultato dello screening suggerisse un approfondimento diagnostico, è possibile effettuare la colposcopia in gravidanza.

E' suggerito di ripetere la colposcopia un paio di volte in gravidanza in caso di CIN ed rimandare il trattamento fino a dopo il parto, a parte ovviamente i casi di carcinoma invasivo.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale precoce va discusso con la donna l'uso di test altamente sensibili non invasivi per la diagnosi di anomalie cromosomiche (esame combinato di translucenza nucale e analiti placentari) da effettuarsi tra le 11 e le 13 settimane di gravidanza, al fine di ricorrere a procedure invasive solo per condizioni di alto rischio accertato. Sebbene il rischio di teratogenicità per esposizione fetale ai farmaci in utero sembra essere minimo, si raccomanda l'esecuzione di almeno un esame di secondo livello ecografico a venti settimane ("anomaly scan") oltre alla comune routine ecografica.

Le procedure invasive prenatali sono state associate in passato con un aumento del rischio di trasmissione verticale dell'HIV, ma con l'uso dei regimi antiretrovirali combinati questi dati non sono stati confermati. Qualora si renda necessaria l'amniocentesi in una paziente con HIV è importante assicurarsi di non attraversare la placenta con l'ago mentre si effettua il prelievo. E' comunque raccomandabile svolgere l'amniocentesi in una situazione di controllo ottimale della replicazione virale. In caso di necessità di copertura antiretrovirale per donne non ancora in trattamento, è consigliabile selezionare un regime terapeutico contenente farmaci ad elevato passaggio transplacentare.

Alcune complicanze della gravidanza, come la sindrome HELLP e la steatosi epatica acuta, presentano segni e sintomi poco differenziabili dagli effetti degli analoghi nucleosidici che possono associarsi a tossicità mitocondriale (neuropatia, pancreatite, acidosi lattica e steatosi epatica). In passato è stato riportato in letteratura un aumento di incidenza di diabete gestazionale nelle gravide in terapia con inibitori delle proteasi, attualmente discusso. Ancora non ben definito è anche il ruolo dei regimi di combinazione nell'aumentare il rischio di preeclampsia. Sul ruolo della terapia antiretrovirale, particolarmente con inibitori della proteasi, nel favorire il parto prematuro, si è molto discusso, ed il dibattito risulta ancora aperto, anche se negli ultimi anni si sono aggiunte nuove evidenze a favore dell'ipotesi di un ruolo della terapia antiretrovirale di combinazione, particolarmente con inibitori della proteasi, nell'indurre parto pretermine [20-26].

Placenta previa ed abruptio placentae potrebbero aumentare il rischio di infezione fetale con HIV. Sebbene non esista alcuna evidenza relativamente alla strategia migliore in questi casi, è importante bilanciare i rischi di prematurità ed infezione contro la continua anemizzazione materno-fetale.

La donna con HIV che si presenta in travaglio pretermine deve essere valutata in base all'epoca gestazionale ed allo stato delle membrane. Da un punto di vista ostetrico, se l'epoca gestazionale è < 34 settimane e le membrane sono intatte, oltre alla valutazione di eventuali infezioni del tratto genitale, andrebbe eseguita la stimolazione della maturazione polmonare con due dosi intramuscolari di 12 mg di betametasone a distanza di 24 ore. Una terapia tocolitica per ritardare l'espletamento del parto oltre le 48 ore può essere considerata opportuna in questo particolare gruppo di pazienti, dove oggetto della prevenzione non è solo la prematurità lieve ma anche il rischio di trasmissione verticale del virus. Se la donna si presenta con rottura delle membrane e settimana gestazionale >34 andrebbe considerato l'espletamento del parto con taglio cesareo d'urgenza, proprio laddove l'atteggiamento nella popolazione generale sarebbe di attesa.

CONSIDERAZIONI SUL RAPPORTO RISCHIO-BENEFICIO E SULLA SICUREZZA D'USO DI FARMACI ANTIRETROVIRALI PARTICOLARI IN GRAVIDANZA

Efavirenz: il suo uso deve essere evitato nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle a rischio di gravidanza per la mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati, e durante il primo trimestre di gravidanza. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui rischi connessi al suo uso in gravidanza. Se la gravidanza

viene identificata precocemente, si raccomanda una precoce sostituzione nel primo trimestre di efavirenz con altri farmaci considerati più sicuri in gravidanza.

Nelfinavir: è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità.

Tenofovir: esistono preoccupazioni relative a potenziali effetti sulla formazione di osso nel feto e sulla potenziale nefrotossicità in gravidanza. Il farmaco rientra fra quelli da non iniziare in gravidanza secondo le linee guida 2007 dell'European AIDS Clinical Society (EACS) [27] e fra quelli con informazioni insufficienti per raccomandarne l'uso dalle linee guida americane 2007 [3].

Zidovudina: E' stato il primo farmaco con dimostrata efficacia nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV [28], e la sua inclusione in un regime da iniziare in gravidanza è consigliabile, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente nel regime in atto al concepimento, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità o resistenza, la sua prosecuzione è consigliata.

Lamivudina: come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, con buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza.

Didanosina: i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry (che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), indicano fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un aumentata percentuale di neonati con difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern di difetti [29].

Nevirapina: nel valutare il rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza, occorre considerare che in donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4 superiori alle 250 cellule/ μ L è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza rash associato, anche pericolosa per la vita o fatale [30]. Nelle donne che si trovano in questa condizione immunologica l'inizio di nevirapina andrebbe quindi evitato tranne i casi in cui i benefici attesi siano chiaramente superiori ai rischi. Non esistono invece evidenze di un aumentato rischio nel proseguire il trattamento per le donne già in trattamento ad inizio di gravidanza, a qualunque livello di CD4.

Didanosina e stavudina: occorre considerare che l'uso di questa combinazione è stato associato ad insorgenza di acidosi lattica, in alcuni casi fatale, fra donne gravide con HIV in terapia prolungata con questi due farmaci [31].

Inibitori della proteasi: il loro uso è stato associato, al di fuori della gravidanza, a vari gradi di alterazione del metabolismo glucidico [32-33]. Il loro ruolo nel determinare un rischio aggiuntivo in gravidanza di alterata tolleranza al glucosio o diabete è controverso, dal momento che alcuni studi non hanno mostrato differenze fra donne in trattamento con regimi comprendenti o meno inibitori della proteasi [34-36].

Analoghi nucleosidici (NRTI): sono stati descritti casi di disfunzione e tossicità mitocondriale in neonati esposti a NRTI in epoca perinatale [37-38]. E' tuttora controverso se in alcuni casi la esposizione a NRTI possa determinare una malattia mitocondriale grave [39-42]. Lo sviluppo di sintomi neurologici gravi o fatali appare comunque raro, e in assenza della dimostrazione di un

chiaro ruolo degli NRTI nella sindrome i benefici d'uso in gravidanza in termini di riduzione della trasmissione verticale appaiono decisamente superiori ai rischi.

SITUAZIONI TERAPEUTICHE PARTICOLARI

In gravidanza possono presentarsi situazioni particolari derivanti dalle particolari esigenze del trattamento. In particolare, nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, può essere più sicuro iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento.

Un'altra situazione particolare è quella delle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un'occasione di una precedente gravidanza. In questi casi è possibile, soprattutto se è stata svolta terapia con uno o due farmaci, che si siano selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto, considerando la ripetizione del test soprattutto in caso di incompleta risposta al trattamento.

In caso di presenza di coinfezioni da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza e la ribavirina è controindicata. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel postpartum, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel postpartum. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento per tutte le donne durante la somministrazione dei farmaci in gravidanza, all'inizio del trattamento in donne con bassi CD4 per la possibilità di riacutizzazione dell'HBV o dell'HCV legata all'immunoricostruzione, e nel postpartum in caso di sospensione.

RIPETIZIONE DEL TEST HIV NEL TERZO TRIMESTRE

Le donne con un primo test HIV negativo all'ingresso in gravidanza e che presentano un rischio di sierconversione per partner sieropositivo, sospetto clinico di infezione acuta o altre situazioni di rischio dovrebbero ripetere il test HIV al terzo trimestre, in un'epoca non troppo vicina alla data presunta per il parto per garantire una adeguata soppressione virale mediante terapia di combinazione in caso di test positivo.

DONNE CHE SI PRESENTANO IN PROSSIMITÀ DEL PARTO

Un test HIV dovrebbe essere sempre proposto nelle donne che si presentano tardivamente con status HIV ignoto per implementare in caso di positività le misure preventive possibili secondo l'epoca di presentazione (terapia antepartum, intrapartum o profilassi neonatale). La scelta del regime intrapartum nel caso in cui non sia stata svolta alcuna terapia antepartum dovrà includere comunque zidovudina ev per la sua rapidità di azione e bisognerebbe sempre considerare l'espletamento del

parto tramite taglio cesareo. In questa particolare situazione la aggiunta per os di altri farmaci può aumentare l'efficacia del regime, ma occorre considerare il rischio di selezione di ceppi resistenti, particolarmente con l'utilizzo di nevirapina al parto in dose singola. Il suo uso andrebbe quindi considerato in associazione con altri nucleosidici (la zidovudina stessa più la lamivudina) continuati per un periodo di almeno una settimana nel postpartum [3].

MODALITÀ DEL PARTO

L'espletamento del parto a 38 settimane di gestazione mediante taglio cesareo elettivo, cioè in assenza di attività contrattile e con membrane integre, è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Indipendentemente dalle considerazioni ostetriche a termine di gravidanza, l'espletamento del parto mediante cesareo elettivo è sempre raccomandato in presenza di carica virale rilevabile. Le attuali linee guida fissano, sulla base dell'opinione di esperti, a 1000 copie/mL di HIV-RNA (Public Health Service Task Force americana per l'uso dei farmaci antiretrovirali nelle donne con HIV in gravidanza) [3] ed a 50 copie/mL (linee guida EACS) [27] la soglia di carica virale oltre la quale il parto cesareo è raccomandato. In assenza di dati clinici di confronto fra queste due strategie, ed in considerazione del profilo rischio/beneficio del taglio cesareo nella gravida con HIV, si ritiene preferibile raccomandare la soluzione maggiormente tutelativa per il neonato, fissando al livello minimo di rilevanza dell'RNA (50 copie/mL) la soglia al di sopra della quale il taglio cesareo è comunque raccomandato.

Sebbene nelle donne con HIV il taglio cesareo comporti rispetto al parto vaginale un rischio lievemente aumentato di complicanze, principalmente infettive, e soprattutto a carico delle donne con malattia più avanzata e maggiore immunodeficienza [43-44], queste complicanze sono apparse di frequenza e gravità tali da far tuttora mantenere il bilancio rischio/beneficio fortemente a favore del parto cesareo in virtù dei suoi effetti preventivi sulla trasmissione verticale.

Le situazioni cliniche in cui vi è incertezza circa la sua efficacia sono:

- travaglio iniziato o membrane rotte
- carica virale bassa o non rilevabile: studi osservazionali suggeriscono una riduzione del rischio di trasmissione con il cesareo elettivo anche in presenza di carica virale bassa, mentre non ci sono dati su eventuali differenze di trasmissione fra donne con carica virale non rilevabile (<50 copie/mL) in funzione dello svolgimento o meno di taglio cesareo.

Si ritiene che i possibili benefici nei confronti della trasmissione dell'HIV si riducano progressivamente con la durata dell'intervallo intercorso fra rottura delle membrane e cesareo. In caso di parto per via vaginale è importante evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale.

Si consiglia una terapia antibiotica profilattica perioperatoria in caso di taglio cesareo, in caso di rottura prematura delle membrane e profilattica in caso di parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.

TERAPIA AGGIUNTIVA INTRAPARTUM

La somministrazione di zidovudina ev intrapartum in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandabile, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato capacità di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale [7, 8, 45]. La somministrazione ev intrapartum potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione. E' invece incerto se la sua somministrazione possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto.

All'inizio della somministrazione ev la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione antepartum secondo gli orari previsti, per quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo [46, 47], qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina ev.

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione [11] e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre [48]. Nonostante queste osservazioni, e sempre considerando oltre al rischio di favorire fenomeni di resistenza la assenza di evidenze cliniche [49], la nevirapina in dose singola potrebbe essere considerata in associazione ad un regime HAART in situazioni di presentazione tardiva con parto imminente e carica virale plasmatica significativamente elevata, laddove si ritenga, anche in funzione della presenza di condizioni come prematurità importante, che i benefici attesi nel fornire al neonato una copertura maggiore attraverso l'associazione ad un regime HAART di questo farmaco a rapido passaggio placentare e lunga durata di azione possano superare i rischi relativi allo sviluppo di resistenza.

ASSISTENZA MATERNA NEL POSTPARTUM

La modalità ottimale di assistenza nel postpartum è quella che prevede un approccio multidisciplinare e coordinato, pianificato e discusso prima del parto, e che affronti il più organicamente possibile le complesse esigenze della mutata situazione della donna con HIV. I servizi coinvolti, oltre a quelli specialistici di infettivologia, ostetricia e pediatria, comprendono quelli sociali di sostegno, di counselling riproduttivo, e laddove necessario, servizi di salute mentale e di trattamento di abuso di sostanze. Il percorso assistenziale e di sostegno dovrebbe essere pianificato prima del parto, e sempre prima del parto andrà discussa la eventuale sospensione del trattamento antiretrovirale nel postpartum, da valutare in funzione della situazione clinico-immunologica e delle preferenze della donna. In generale, la prosecuzione del trattamento è raccomandata nelle donne che hanno indicazione al trattamento antiretrovirale per la presenza di nadir di CD4 inferiore alle 350 cellule/ μ L o di malattia da HIV sintomatica in anamnesi. Nelle donne senza indicazione personale al trattamento, il trattamento antiretrovirale andrà interrotto nel postpartum. I tempi di interruzione dei singoli farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci, ed è consigliabile, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze, graduare l'interruzione dei farmaci, con interruzione posticipata dei farmaci ad emivita più corta in maniera da determinare una caduta contemporanea dei livelli plasmatici per tutti i farmaci del regime (es. interruzione degli NRTI 7gg dopo quella degli NNRTI). L'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile, deve essere evitato in quanto costituisce una modalità documentata ed importante di trasmissione postpartum dell'HIV [50].

ASSISTENZA POSTNATALE

Nel caso di neonato da madre con status HIV ignoto al parto, il test dovrebbe essere eseguito rapidamente allo scopo di iniziare la profilassi neonatale quanto prima possibile se necessario. La profilassi con antiretrovirali nel neonato è raccomandata in tutti i neonati esposti. Il regime standard è rappresentato da zidovudina per os per sei settimane, iniziando preferibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. La profilassi iniziata dopo più di due giorni è verosimilmente non più efficace. Lo

schema standard di somministrazione prevede dosaggi di 2 mg/kg ogni 6 ore, ma dosaggi di 4 mg/kg ogni 12 ore, su cui vi sono ancora dati limitati di farmacocinetica, potrebbero essere preferibili in termini di praticabilità e aderenza. Nei prematuri il dosaggio dovrà essere ridotto per la immaturità del sistema metabolico. La profilassi per os con zidovudina per sei settimane rappresenta lo standard di profilassi postnatale, e non è noto se regimi di combinazione siano più efficaci sulla trasmissione dell'HIV. In generale, i dati sulla efficacia e sicurezza di regimi di combinazione nella profilassi postnatale dell'HIV sono molto limitati. Tuttavia una terapia di combinazione basata sulla zidovudina più altri farmaci viene considerata ed applicata empiricamente in situazioni in cui il rischio di trasmissione può essere aumentato. Queste condizioni includono:

- incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, soprattutto se il parto è stato espletato per via vaginale;
- assenza di alcuna terapia antepartum o intrapartum;
- presenza di ceppi materni farmaco-resistenti.

I regimi ottimali di combinazione in queste situazioni sono ancora poco definiti, e la valutazione del loro impiego deve essere svolta individualmente, confrontando i potenziali benefici in termini di trasmissione con i possibili rischi di tossicità aggiuntiva, soprattutto ematologica [51]. Sebbene il rischio di trasmissione sia basso, la scelta dei farmaci e dei tempi di interruzione dovrà anche essere tale da minimizzare il rischio di resistenza nel caso di infezione del neonato. La selezione del regime da impiegare nel neonato da madre portatrice di ceppi farmaco-resistenti andrà discussa con un pediatra con esperienza di trattamento di bambini con infezione da HIV. La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi, e la HIV-DNA PCR costituisce il test di riferimento. I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti fra la nascita ed i 14 giorni di vita, ad un'età compresa fra uno e due mesi, e fra i tre e i sei mesi. Il monitoraggio ematologico e biochimico in generale potrà essere più stretto nei neonati sottoposti a profilassi con regimi di combinazione, ma non è necessario monitorare i livelli sierici di lattato in assenza di sintomi significativi. Tutti i bambini in cui le valutazioni virologiche non abbiano escluso l'infezione da HIV dovranno iniziare al termine delle sei settimane di profilassi antiretrovirale la profilassi anti PCP con cotrimossazolo.

CONCLUSIONI

I dati epidemiologici e la esperienza clinica indicano che accanto ad una consapevole ricerca di una gravidanza che caratterizza molte donne con HIV, rimane ancora nel nostro paese una grande quantità di donne che non sanno del proprio stato di infezione da HIV, che spesso scoprono proprio in gravidanza la loro condizione di sieropositività o che in alcuni casi completano la gravidanza senza aver svolto il test, precludendo quindi ogni possibilità di applicazione delle misure preventive e terapeutiche qui descritte. Anche negli anni più recenti continuano ad essere segnalati anche in Italia, seppure in numero molto limitato, casi di trasmissione verticale da HIV, per lo più caratterizzati da mancata applicazione delle misure preventive o dal mancato svolgimento del test HIV in gravidanza. La nascita di un bambino infetto è un evento che indica la presenza di mancate opportunità e di possibili barriere all'applicazione di strategie di prevenzione e di intervento [52-54]. Occorre quindi realizzare ulteriori sforzi per identificare e risolvere gli eventuali ostacoli ad una universale ed efficace applicazione delle misure preventive esistenti.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO E NOTA

Dal momento che gli studi clinici svolti sulle gravide con HIV, al di fuori dei contesti dei paesi a risorse limitate, sono assai poco numerosi, si è stabilito in questo documento di non inserire la gradazione di livello delle evidenze disponibili.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(3):665-6.
2. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197(3 Suppl):S26-32.
3. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States - November 2, 2007.
4. Koenig LJ, Espinoza L, Hodge K, Ruffo N. Young, seropositive, and pregnant: epidemiologic and psychosocial perspectives on pregnant adolescents with human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3 Suppl):S123-31.
5. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Degli Antoni A, Ferrazzi E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect*. 2006 Oct;134(5):1120-7.
6. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, Song JL, Jin Z, Zhao JQ, Clapp S, Chen IS, Ho DD, Ammann AJ. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med*. 1997 May;3(5):549-52.
7. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis*, 2001. 183(4):539-45.
8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(22):1621-9.
9. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hébert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S; Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001 Apr 25;285(16):2083-93.
10. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
11. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekacewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL; International PACTG 316 Team. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):189-98.
12. Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, Mathias AA, Holland DT, Paul ME, Connor J, Huang S, Nguyen BY, Watts DH, Mofenson LM, Smith E, Deutsch P, Kaiser KA, Tuomala RE. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Feb;51(2):783-6.

13. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006 Oct 3;20(15):1931-9.
14. Villani P, Floridia M, Pirillo MF, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 62(3):309-15.
15. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6): 385-93.
16. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):394-402.
17. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS*. 1999 Jul 30;13(11):1377-85.
18. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med*. 2004 May;5(3):180-4.
19. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP; Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7.
20. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS*, 1998. 12(18): F241-7.
21. Thorne C, Patel D and Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*, 2004. 18(17):2337-9.
22. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*, 2002. 346(24):1863-70.
23. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*, 2006. 20(18):2345-53.
24. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al. Is Antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*, 2006. 193(9):1195-201.
25. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a metaanalysis. *AIDS*, 2007. 21(5):607-15.
26. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, Fiore S, Alberico S, Tamburrini E, Tibaldi C, Guaraldi G, Anzidei G, Maccabruni A, Crisalli MP, Floridia M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis*. 2007 Mar 15;195(6):913-4.
27. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV Infected Adults in Europe. <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>.
28. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.

29. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international. Interim report for 1 Jan 1989 - 31 January 2007. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. Available from URL: <http://www.APRegistry.com>.
30. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15;35(5):538-9.
31. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Warning Letter. January 5, 2001.
32. Visnegarwala F, Krause KL and Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med*, 1997. 127(10):947.
33. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med*, 1997. 127(10):948.
34. Chmait R, Franklin P, Spector SA, et al. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. *J Perinatol*, 2002. 22(5):370-3.
35. Dinsmoor MJ, Forrest ST. Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2002. 10(4):187-91.
36. Tang JH, Sheffi eld JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(5):1115-9.
37. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999. 354(9184):1084-9.
38. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003. 17(12):1769-85.
39. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000. 25(3):261-8.
40. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(11):759-66.
41. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 32(4):380-7.
42. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS*, 2007. 21(8):929-38.
43. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(3):236-45.
44. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(4):784-9.
45. Mbori-Ngacha D, Richardson BA, Overbaugh J, Panteleeff DD, Nduati R, Steele M, Johnston G. Short-term effect of zidovudine on plasma and genital human immunodeficiency virus type 1 and viral turnover in these compartments. *J Virol*. 2003 Jul;77(13):7702-5.
46. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jun;41(6):1231-6.
47. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, Fox L, Kessler H, Fife KH, Richman DD. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(1):321-5.

48. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis*, 2002. 186(2):181-8.
49. British HIV Association and Children's HIV Association Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. Available on: <http://www.bhiva.org/files/file1030232.pdf>
50. World Health Organization. HIV and infant feeding technical consultation consensus statement, 2006. http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/NUTRITION/consensus_statement.htm
51. Lambert JS, Nogueira SA, Abreu T, et al. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil. *Sex Transm Infect*, 2003. 79(6):448-52.
52. Peters V, Liu KL, Gill B, Thomas P, Dominguez K, Frederick T, Melville SK, Hsu HW, Ortiz I, Rakusan T; PSD Consortium. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):905-6.
53. Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, Rouzioux C, Blanche S. Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr*. 2006 Oct;165(10):684-7.
54. McDonald C, Lambert J, Nayagam D, Welz T, Poulton M, Aleksin D, Welch J. Why are children still being infected with HIV? Experiences in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in south London. *Sex Transm Infect*. 2007 Feb;83(1):59-63.

INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE PEDIATRICO

INTRODUZIONE

Ogni anno il 15% dei nuovi casi di infezione da HIV nel mondo è dovuto alla trasmissione verticale dell'infezione (1). In assenza di qualunque intervento preventivo, il rischio di trasmissione materno-infantile di HIV-1 è del 13-25%, nel caso in cui sia garantito l'allattamento artificiale esclusivo, mentre l'allattamento materno aumenta di oltre 1/3 il rischio di trasmissione (2, 3). La maggior parte dei casi di trasmissione verticale avviene in prossimità del parto o durante il travaglio di parto (4). Il rischio di trasmissione materno-infantile può essere ridotto a meno del 2% qualora si introducano specifici interventi farmacologici, ostetrici e si effettui un allattamento artificiale esclusivo (AI); tuttavia, nessun intervento azzerava il rischio di trasmissione (5).

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE VERTICALE DELL'INFEZIONE DA HIV

La prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV prevede (6-8):

- *Interventi antepartum*: somministrazione di terapia antiretrovirale (ARV) alla madre durante la gravidanza. La scelta del regime terapeutico deve tener conto dello stato di salute della donna, del suo stato immunitario, della carica virale, delle precedenti e attuali terapie e dei possibili effetti tossici e teratogeni sul feto; prima di intraprendere una terapia ARV in gravidanza è quindi necessario un confronto multidisciplinare tra specialista infettivologo, ostetrico e pediatra (AI).
- *Interventi intrapartum*: somministrazione di terapia ARV alla madre durante il parto, associata a taglio cesareo elettivo alla 38° settimana di età gestazionale (prima dell'inizio del travaglio di parto e della rottura delle membrane) (AI). In caso di carica virale materna al momento del parto < 50 copie/mL, alcuni autori consigliano superfluo il taglio cesareo (CIII).
- *Interventi postpartum*: somministrazione di terapia ARV al neonato-lattante ed allattamento artificiale esclusivo (AI).

Per ottenere la massima efficacia preventiva è necessario che siano effettuate tutte e tre le fasi; le raccomandazioni sulla gestione del neonato da madre HIV-positiva prevedono diversi scenari.

Nato da madre HIV-positiva che non ha effettuato terapia ARV durante la gravidanza - Nel caso in cui la madre HIV-positiva non abbia effettuato terapia ARV durante la gravidanza, sono possibili diversi approcci:

- somministrazione di zidovudina ev al parto (da iniziare 3 ore prima dell'inizio del taglio cesareo elettivo e comunque prima della rottura delle membrane) e profilassi con zidovudina per os al neonato (2 mg/kg/die per 4 volte al giorno) per 6 settimane (da iniziare preferibilmente entro le prime 6-12 ore di vita) (9) (AII);
- somministrazione alla madre di zidovudina e lamivudina per os al parto e profilassi con zidovudina (4 mg/kg/die per 2 volte al giorno) e lamivudina (2 mg/kg/die per 2 volte al giorno) per os al neonato per 7 giorni (10) (BII);
- somministrazione alla madre di nevirapina per os al parto e profilassi con nevirapina in singola dose (2 mg/kg) per os al neonato a 48-72 ore di vita (10) (AI);
- somministrazione alla madre di zidovudina ev e nevirapina per os al parto e profilassi al neonato con zidovudina (2 mg/kg/die per 4 volte al giorno) per 6 settimane e nevirapina in singola dose

(2 mg/kg) per os a 48-72 ore di vita (11) (AI). Nel caso in cui esista il sospetto o la certezza che la madre presenti un virus resistente alla zidovudina, sarà indicato ponderare la necessità di somministrare al neonato una profilassi a più farmaci ARV (AIII).

Nato da madre HIV-positiva che non ha effettuato terapia ARV durante la gravidanza né al parto - In questo caso è consigliata la profilassi al neonato con zidovudina per os (2 mg/kg/die per 4 volte al giorno) da proseguire per 6 settimane (10) (AII); alcuni autori consigliano l'associazione della zidovudina ad altri farmaci ARV, ma l'efficacia di tale approccio non è stato provato in studi clinici.

Nato da madre HIV-positiva che ha effettuato terapia ARV durante la gravidanza - Nel caso in cui la madre abbia effettuato terapia ARV contenente zidovudina o senza zidovudina per pregressa tossicità, è consigliata la profilassi al neonato con zidovudina per os (2 mg/kg/die per 4 volte al giorno) da proseguire per 6 settimane (A). Nel caso in cui la madre abbia effettuato terapia ARV senza zidovudina per documentata resistenza virale, viene consigliata sia la profilassi al neonato con terapia ARV, contenente zidovudina sia la profilassi con altri farmaci (es. un inibitore della trascrittasi inversa incluso nel regime materno. (6).

COME E QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEL PAZIENTE PEDIATRICO

L'attuale terapia ARV è molto efficace nella cura dell'infezione da HIV; tuttavia la sua gestione nel bambino e adolescente con infezione da HIV è piuttosto complessa, sia per quanto riguarda la scelta degli schemi terapeutici che per quanto riguarda la prevenzione e la gestione degli effetti collaterali da questi provocati. Ciò rende necessario un continuo aggiornamento sulle modalità di trattamento, sul monitoraggio della terapia (efficacia, tossicità e aderenza) e sul follow-up dei bambini con infezione da HIV.

Gli scopi della terapia ARV nel bambino con infezione da HIV sono:

- ridurre la morbilità e la mortalità HIV-correlata;
- ricostituire e preservare la funzione immunitaria;
- ottimizzare l'effetto dei farmaci, mantenendo un completo e duraturo controllo della replicazione virale;
- minimizzare la tossicità dei farmaci;
- mantenere una crescita somatica regolare ed un adeguato sviluppo neuropsichiatrico;
- migliorare la qualità della vita.

Poiché il numero di farmaci disponibili e le possibili opzioni terapeutiche risultano limitati, sia l'inizio della terapia ARV che la scelta del regime terapeutico da utilizzare nel paziente HIV-infetto in età pediatrica devono essere attentamente valutate caso per caso, tenendo conto di diversi elementi:

- severità di malattia e rischio di progressione, determinati sulla base della presenza di patologie AIDS-correlate, valore di CD4 e carica virale;
- disponibilità di formulazioni palatabili ed adatte all'età pediatrica;
- corretta informazione riguardo la farmacocinetica, in modo da poter stabilire il dosaggio adeguato dei farmaci;
- possibili effetti collaterali a breve e lungo termine;
- effetto della scelta del regime iniziale su future opzioni terapeutiche;
- presenza di comorbidità (TBC, HBV, HCV, patologie croniche renali o epatiche);
- interazioni farmacologiche;

- capacità del paziente e della famiglia di poter garantire un'adeguata aderenza, al fine di prevenire fallimenti terapeutici e lo sviluppo di resistenze farmacologiche.

Molti farmaci ARV non sono stati registrati per l'uso pediatrico; per molti farmaci, inoltre, non sono presenti formulazioni che possano essere somministrate facilmente ai bambini. Va inoltre sottolineata la carenza, in ambito pediatrico, di studi controllati randomizzati atti a fornire livelli di evidenza di I, II o III grado sia per quanto riguarda i criteri di inizio della terapia che la scelta dei regimi ARV.

Nell'iniziare un regime ARV nel paziente pediatrico, bisogna considerare da un lato l'immediato beneficio clinico-immunologico di una terapia iniziata precocemente in un bambino asintomatico e dall'altro la difficoltà a mantenere una terapia complessa per un lungo periodo con il rischio di tossicità, scarsa aderenza e lo sviluppo a lungo termine di resistenze. La valutazione del rischio di progressione di malattia rappresenta il razionale alla base delle raccomandazioni su quando iniziare una terapia ARV in un bambino HIV-infetto naive (12). Le raccomandazioni riguardo l'inizio della terapia ARV nel paziente pediatrico HIV-infetto sono più "aggressive" rispetto a quelle del paziente adulto, in quanto nel bambino la progressione di malattia risulta più rapida ed i parametri di laboratorio hanno un valore predittivo più basso (13).

Al fine di aumentare al massimo l'aderenza, prevenendo così eventuali fallimenti terapeutici e conseguenti restrizioni di opzioni terapeutiche alternative, è necessario che prima di iniziare una terapia ARV il pediatra informi in modo adeguato la famiglia, coinvolgendo, quando possibile, anche il bambino.

I parametri da valutare nel follow-up di un paziente HIV-infetto in età pediatrica prima di iniziare una terapia antiretrovirale sono stati definiti da Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) e National Institutes of Health (NIH); essi sono rappresentati da:

- manifestazioni cliniche di malattia (13-16);
- conta dei CD4;
- carica virale.

Nell'interpretazione della conta dei CD4 nel paziente HIV-infetto in età pediatrica bisogna considerare che il numero assoluto e la percentuale variano fisiologicamente in funzione dell'età, risultando più elevati rispetto a quelli dell'adulto e raggiungendo valori assimilabili a quelli dell'adulto intorno ai 4-6 anni: in particolare, il valore assoluto presenta variazioni maggiori rispetto alla percentuale, per cui nel monitoraggio dello stato immunitario si preferisce considerare quest'ultimo parametro (17-18).

È importante considerare che i livelli di carica virale e di CD4 presentano anche fluttuazioni dovute ad eventuali patologie intercorrenti o vaccinazioni, nonché una variabilità legata ai test utilizzati, per cui prima di iniziare una terapia ARV nel soggetto pediatrico è consigliabile considerare il trend di questi parametri in 3 o 4 misurazioni ripetute, eseguite ad almeno una settimana di distanza l'una dall'altra (14).

Il rischio di progressione di malattia, a parità di percentuale di CD4, varia in funzione dell'età del bambino: nel primo anno di vita i soggetti HIV-infetti presentano un rischio proporzionalmente più elevato di morte o di sviluppare AIDS (19).

Per quanto riguarda la valutazione dei valori di carica virale, sebbene i dati in letteratura indichino che livelli elevati di replicazione siano associati ad una progressione della malattia, il valore predittivo di livelli specifici di HIV-RNA risulta moderato (20-21).

Quindi, i valori di CD4 (numero e percentuale) e di carica virale sono predittori del rischio di progressione di malattia e di morte fra loro indipendenti, e la valutazione di entrambi i parametri contemporaneamente consente una definizione più accurata della prognosi (22-25).

Pazienti di età inferiore a 1 anno (lattanti) - I lattanti HIV-infetti presentano livelli molto elevati di carica virale, probabilmente a causa dell'incapacità di un sistema immunitario non ancora maturo di controllare la replicazione virale; spesso in tali soggetti si mantengono valori elevati di HIV-RNA anche dopo l'inizio della terapia ARV: ciò è causato da livelli farmacologici inadeguati, in particolar modo per quanto riguarda gli IP (i lattanti presentano un diverso assorbimento e metabolismo rispetto al soggetto in età adulta e ciò implica che per ottenere adeguati livelli ematici siano necessari dosaggi maggiori) e dalla scarsa aderenza, dovuta alla difficoltà nella somministrazione dei farmaci, poco palatabili. Nel paziente infetto nel primo anno di vita esiste quindi la possibilità di sviluppo precoce di resistenze, con conseguente limitazione di future opzioni terapeutiche (26). Secondo le Linee Guida PENTA è indicato iniziare la terapia ARV in tutti i lattanti in stadio clinico B o C secondo il Center for Diseases Control (CDC) [A]; nel caso invece di pazienti pauci- o a-sintomatici (stadio A o N) è possibile rimandare l'inizio della terapia ARV, ma è consigliabile eseguire uno stretto monitoraggio dei livelli di CD4 e di carica virale (ogni 1-2 mesi), allo scopo di identificare i soggetti con rapida progressione di malattia [A]. Per quanto riguarda i dati viro-immunologici, le stesse Linee Guida raccomandano l'inizio di una terapia ARV in quei lattanti che presentino valori di CD4 compresi fra il 30 ed il 35%, con trend in riduzione, e una carica virale superiore a 1.000.000 copie/mL (A) Non è invece raccomandato iniziare la terapia in lattanti senza segni clinici di progressione di malattia, con carica virale inferiore a 1.000.000 copie/ml e con livelli di CD4 stabilmente superiori al 35% (14). Secondo le Linee Guida NIH è raccomandato iniziare la terapia ARV in tutti i lattanti in stadio clinico A, B o C, indipendentemente dalla percentuale di CD4 e dai valori di carica virale; l'inizio della terapia è anche raccomandato nei lattanti asintomatici (stadio clinico N) con $CD4 < 25\%$ e suggerito nei lattanti asintomatici con $CD4 \geq 25\%$ (13). Recentemente sono stati presentati i risultati di uno studio clinico randomizzato condotto in Sud Africa in cui è stata valutata la risposta immunologia e clinica nei bambini con $CD4 > 25\%$ che iniziavano la ART nei primi tre mesi di vita rispetto a quelli che la iniziavano seguendo le linee guida (27). La mortalità è risultata essere 4 volte maggiore nei bambini che hanno iniziato l'ART dopo i 3 mesi di vita. In Europa sono stati recentemente presentati i risultati di una metanalisi di lattanti (n=337) arruolati nelle diverse coorti e trattati precocemente (28) che confermano come un trattamento precoce sia associato ad una più lenta progressione di malattia. Sebbene questi risultati indichino come una terapia precoce sia efficace, tuttavia una raccomandazione decisa in questo senso non è ancora stata formulata (BI) per le difficoltà ad adottare una strategia terapeutica di semplificazione a medio/lungo termine dopo un inizio di terapia nei primi mesi di vita.

Bambino - Nel bambino al di sopra dell'anno di età, il rischio di progressione di malattia si riduce in modo significativo, per cui è possibile procrastinare l'inizio della terapia ARV. Devono tuttavia iniziare una terapia, indipendentemente dall'età e dallo stato immunologico, tutti i bambini che manifestino una patologia AIDS-correlata (stadio C di malattia) secondo le Linee Guida PENTA e tutti i bambini in stadio B o C secondo NIH (A) (13, 14).

Nel caso di pazienti pauci o a-sintomatici, i parametri viro-immunologici e l'età del soggetto guidano la necessità di intraprendere una terapia ARV (13, 14):

- *1-3 anni*: in considerazione dell'elevato rischio di encefalopatia e di rapida progressione clinica verso l'AIDS, si consiglia l'inizio di una terapia ARV nel caso di $CD4 < 20\%$ (AI); l'inizio della terapia va inoltre considerato con valori di carica virale superiore a 250.000 copie/mL per le Linee Guida PENTA e superiori a 100.000 copie/mL per NIH (AII).

- *4-8 anni*: il cut-off di CD4 per l'inizio della terapia ARV è considerato il 15% [AI]; l'inizio della terapia va inoltre considerato con valori di carica virale superiore a 250.000 copie/ml per Le Linee Guida PENTA e superiori a 100.000 copie/ml per NIH (AII).
- *9-12 anni*: anche per i pazienti in questa fascia di età il cut-off è considerato il 15%, tuttavia in presenza di tali percentuali di CD4, l'urgenza di iniziare un trattamento ARV è minore. In questi pazienti, secondo le Linee Guida PENTA, è inoltre possibile considerare anche il numero assoluto di CD4: l'inizio della terapia deve essere considerato in caso di CD4 compresi fra 200 e 350 cellule/ μ L, mentre deve essere effettuato con valori di CD4 inferiori a 200 cellule/ μ L [AI]. L'inizio della terapia va inoltre considerato con valori di carica virale superiore a 250.000 copie/mL per le Linee Guida PENTA e superiori a 100.000 copie/mL per NIH (AII).
- *13-17 anni*: esistono poche evidenze riguardanti i pazienti in tale fascia di età, tuttavia è necessario iniziare la terapia con valori di CD4 compresi fra 200 e 350 cellule/ μ L secondo le Linee Guida PENTA e inferiori a 200 cellule/ μ L secondo NIH (AI). L'inizio della terapia va inoltre considerato con valori di carica virale superiore a 100.000 copie/mL per NIH (AII).

Al fine di limitare al minimo un fallimento terapeutico, si raccomanda di iniziare sempre la terapia ARV utilizzando regimi farmacologici potenti, contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è quello di preservare la funzione immunitaria e di giungere ad una rapida soppressione della replicazione virale, fino a "negativizzare" la viremia (HIV-1 RNA < 50 copie/mL). Tali risultati prevengono lo sviluppo di mutazioni e garantiscono sia un rallentamento della progressione di malattia che una riduzione della mortalità. La scelta dello schema ARV deve essere guidata dall'esecuzione di un test di resistenza, da eseguire in tutti i soggetti naive: nel caso di un'infezione verticale esiste infatti sia la possibilità di acquisire resistenze dalla madre, sia di svilupparne durante la profilassi.

Ad oggi non esistono studi pediatrici randomizzati di fase III che consentano un confronto diretto degli effetti di differenti regimi terapeutici nel paziente HIV-infetto in età pediatrica. Tuttavia, sono considerate di prima scelta sia le combinazioni contenenti 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP), che quelle contenenti 2 NRTI + 1 NNRTI (inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) (AII). Uno studio comparativo delle due combinazioni (PENPACT 1) è incorso in Europa e negli USA. Un regime antiretrovirale basato su 3 NRTI va riservato a casi particolari (es. terapia antitubercolare associata), quando non è possibile effettuare un regime basato su NNRTI o IP.

Le combinazioni di NRTI preferite sono le seguenti: zidovudina + didanosina o lamivudina o emtricitabina, abacavir + lamivudina (o zidovudina); didanosina + lamivudina o emtricitabina (AI). I regimi contenenti stavudina (stavudina + lamivudina o didanosina) non sono più consigliati se non in situazioni particolari (tossicità ad altri NRTI). Il tenofovir non è registrato per l'età pediatrica, tuttavia il suo uso off label può essere considerato negli adolescenti (BII).

Regimi basati su NNRTI - Nell'ambito degli NNRTI, si consiglia l'uso di nevirapina per pazienti di età inferiore a 3 anni ed efavirenz per pazienti di età superiore a 3 anni. L'utilizzo di regimi basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naive garantisce la possibilità di un utilizzo futuro di regimi terapeutici basati sui PI ed è associato ad un minor tasso di sviluppo di dislipidemia e lipodistrofia; tuttavia, lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe di farmaci. Per quanto riguarda la tossicità, la nevirapina presenta effetti collaterali a livello cutaneo ed epatico, mentre l'efavirenz può causare alterazioni neuropsichiatriche (agitazione, depressione, idee suicidarie) che comunque sono meno frequenti nel bambino rispetto all'adulto e risulta potenzialmente teratogeno (29-31).

Regimi basati su IP - L'utilizzo di IP garantisce un'ottima soppressione della replicazione virale, con un ridotto sviluppo di resistenze; tuttavia l'assunzione di IP è associata allo sviluppo di dislipidemia, lipodistrofia ed insulino-resistenza (32). Come prima scelta sono sempre da preferire le combinazioni di IP potenziato con ritonavir (AI). La prima scelta è rappresentata da lopinavir/ritonavir nella formulazione combinata. In alternativa si possono utilizzare nei bambini più grandi atazanavir/r e fosamprenavir/r (BIII). Combinazioni contenenti tipranavir/r e darunavir/r, farmaci che verranno presto registrati per la pediatria, sono consigliabili in caso di fallimento della prima linea di IP (CII). Il nelfinavir è consigliato solamente quando i regimi potenziati non siano somministrabili.

IL FALLIMENTO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Il fallimento alla terapia ARV può essere rappresentato da un fallimento clinico, immunologico o virologico (33). Si intende per fallimento "clinico" l'avanzamento nella stadiazione clinica secondo il CDC, per esempio dalla classe A a B o da B a C, con la conseguente ricorrenza di infezioni o insorgenza di infezioni severe, o il progressivo deterioramento dello sviluppo neurocognitivo e/o staturale ponderale. Il fallimento virologico precede usualmente quello immunologico. Dato che il goal della terapia antiretrovirale è mantenere la completa soppressione virologica, un rebound della viremia al di sopra delle 50 cp/mL è già indice di fallimento terapeutico. Inoltre, nei bambini precedentemente naive, una diminuzione della carica virale inferiore ad 1 log₁₀ dopo 8-12 settimane di terapia o nei bambini precedentemente trattati una diminuzione della carica virale inferiore ad 1 log₁₀ dopo 6 settimane dal nuovo trattamento può significare un fallimento virologico. La persistente replicazione virale, anche a basse copie, è associata all'acquisizione di mutazioni genotipiche con il rischio di compromettere le ulteriori combinazioni terapeutiche. Non è stato a tutt'oggi determinato un cut off di viremia da considerarsi "accettabile" e non ci sono ancora dei parametri certi per quando modificare la terapia in base alla replicazione virale: lo studio PENPACT 1, uno studio randomizzato multicentrico, sta valutando quale sia il momento più indicato per un cambiamento del regime terapeutico in atto in base alla carica virale. Il valore dei CD4 è nel paziente pediatrico età dipendente. Per fallimento immunologico si intende il non raggiungimento di percentuali di CD4 > 20% o la ricomparsa di un basso valore di CD4, in genere sotto il 20%. I pazienti che iniziano con valori di CD4 bassi hanno un incremento più rilevante dei CD4; ma è stato anche osservato che pazienti che iniziano con valori molto bassi di CD4 non raggiungono i livelli immunologici di normalità nemmeno dopo un prolungato trattamento (34).

Una scarsa aderenza, una scarsa potenza del regime terapeutico scelto, una concentrazione ematica sub ottimale del farmaco possono contribuire al fallimento terapeutico. La scelta di un ulteriore regime terapeutico va fatta sulla attenta analisi delle cause che hanno portato al fallimento terapeutico. Prima di modificare la terapia ARV è necessario effettuare il test di resistenza genotipica (vedi sezione a parte) e valutare attentamente:

- la storia della terapia nel paziente (precedenti farmaci assunti, o concomitanti);
- la situazione clinica del paziente includendo i parametri auxologici;
- le opzioni terapeutiche disponibili;
- i livelli plasmatici dei farmaci;
- le eventuali interazioni farmacologiche;
- l'aderenza del paziente e della sua famiglia alla terapia;

Se un bambino ha iniziato con un regime IP-basato è preferibile cambiare i 2 NRTI e sostituire l'IP con un NNRTI; ugualmente se aveva iniziato con un NNRTI è preferibile modificare i 2 NRTI utilizzati e aggiungere un IP. Un problema emergente anche nel paziente pediatrico è la multiresistenza ai farmaci ARV, da qui la necessità di utilizzare nel bambino dei farmaci registrati per gli adulti, ricorrendo anche ai programmi per uso compassionevole. In questi casi però è

difficile determinare il dosaggio esatto dei farmaci in quanto le estrapolazioni aritmetiche dai dosaggi dell'adulto non sono quasi mai esatte. In ogni caso in assenza di opzioni terapeutiche efficaci si raccomanda di non sospendere la terapia pur mantenendo un regime terapeutico virologicamente non efficace. Una terapia così definita "di salvataggio" può includere più di 3 farmaci. Esistono tuttavia rischi legati alla tossicità, alla scarsa tollerabilità e scarsa aderenza che ne devono limitare l'uso a situazioni molto particolari e in cui è possibile controllare con attenzione l'assunzione della terapia da parte dei pazienti (CIII). In particolare sono da tenere in considerazione:

- il possibile utilizzo di 2 IP potenziati con ritonavir + 1 o 2 NRTI (in base al test di resistenza);
- riutilizzo di farmaci già riutilizzati sulla base di un test di resistenza;
- utilizzo della lamivudina in presenza della mutazione M 184 V;
- utilizzo di enfuvirtide come parte della terapia insieme ad almeno un nuovo farmaco ARV efficace;
- utilizzo di nuove molecole in fase pre-registrativa (qualora si abbiano informazioni sui dosaggi pediatrici).

IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI FARMACI (TDM)

La correlazione tra concentrazione plasmatica dei farmaci ed efficacia della terapia è stata riscontrata in molti studi retrospettivi ed osservazionali. Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) serve a valutare la concentrazione degli NNRTI e degli IP. Può essere utilizzato durante il monitoraggio della terapia per ottimizzare il dosaggio e per valutare eventuali interazioni farmacologiche con l'obiettivo di riuscire a garantire concentrazioni plasmatiche del farmaco al di sopra dei valori minimi utili per l'inibizione della replicazione virale (IQ). Il ricorso routinario al TDM non è però a tutt'oggi raccomandato per mancanza di studi randomizzati e controllati (CIII) e per la mancanza di standardizzazione della metodologia. In ambito pediatrico, dove i dati di farmacocinetica sono spesso assenti o estrapolati dall'adulto, il TDM può risultare utile per determinare il dosaggio del farmaco (BII).

Situazioni in cui il TDM può essere utile nella gestione del paziente pediatrico:

- paziente che ha una risposta immunovirologica minore rispetto alla attesa;
- paziente pluritrattato il cui virus è meno suscettibile ai regimi terapeutici per calcolare il quoziente inibitorio;
- paziente con scarsa aderenza o che incontra difficoltà nella somministrazione della terapia, o difficoltà nell'alimentazione.

I limiti del TDM in età pediatrica sono rappresentati da:

- inadeguatezza nelle informazioni sull'efficacia dell'aggiustamento delle dosi nel paziente pediatrico;
- tempo di esecuzione;
- variabilità dei risultati nello stesso paziente;
- inadeguatezza dei laboratori.

IL TEST DI RESISTENZA

L'esecuzione del test di resistenza, come si evince dalle linee guida dell'adulto (AI), è consigliabile in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia ARV e prima di modificare la terapia in caso di fallimento (AI). Nei pazienti pluritrattati eseguire i test di resistenza sia genotipico che fenotipico potrebbero essere complementari per la scelta terapeutica. Il test di resistenza deve essere effettuato mentre il paziente è ancora in terapia seppur fallimentare o non più di 4 settimane dall'interruzione e con un valore di carica virale di almeno 1000 copie/mL. Prima di modificare il regime è consigliato eseguire un test di resistenza genotipico che andrebbe interpretato con l'aiuto di un virologo clinico. E' necessaria comunque una attenta valutazione delle cause e definire delle opzioni valide prima di modificare il regime terapeutico. L'assenza di mutazioni che conferiscono resistenza non garantisce comunque l'efficacia del farmaco nel controllare la replicazione virale in quanto potrebbero essere presenti delle mutazioni archiviate non evidenziabili con le normali tecniche di laboratorio. E' quindi opportuno tenere in considerazione la storia terapeutica del paziente e i precedenti test di resistenza (35). Per alcuni farmaci sono necessarie più mutazioni per determinare la resistenza (abacavir, tenofovir, IP) mentre per altri farmaci basta una singola mutazione (lamivudina, NNRTI); un singolo mutante può essere presente già nel virus quasi-species prima di iniziare la terapia ARV e venire selezionato con la terapia ARV.

L'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Un'aderenza ottimale alla HAART è essenziale per raggiungere il successo immunovirologico (AII). Studi effettuati sull'adulto hanno sottolineato la necessità di una elevata aderenza (> 90% delle dosi prescritte) ai regimi terapeutici IP-basati, per mantenere la soppressione virologica (36). Nei bambini è spesso difficile ottenere dei livelli ottimali di aderenza alla terapia per vari motivi: la mancanza di formulazioni pediatriche o la loro scarsa palatabilità, la tossicità, l'interferenza della terapia con la vita scolastica, con i giochi, la mancanza della conoscenza della diagnosi di infezione (37, 38). Inoltre per una aderenza ottimale è necessario costruire con i genitori (dalla quale i bambini dipendono per una corretta assunzione della terapia) un "alleanza terapeutica" che non è sempre facile da raggiungere. Non esiste un gold-standard per misurare l'aderenza; esistono metodi diretti ed indiretti; tra i primi ricordiamo l'utilizzo del questionario, il conteggio delle compresse, il giudizio dei sanitari; tra i secondi il volume cellulare dei globuli rossi (MCV), solo per zidovudina e il dosaggio ematico dei farmaci (TDM) per IP e NNRTI. Il miglioramento dell'aderenza è essenziale per il successo della ARV. Il supporto all'aderenza deve essere eseguito ad ogni controllo da tutti i componenti dell'equipe curante, anche con l'utilizzo di materiale visivo o scritto, come video, disegni. Le strategie per il miglioramento dell'aderenza sono incentrate sulla terapia, sulla famiglia e sul paziente.

Strategie per il miglioramento dell'aderenza incentrate sul trattamento (AII):

- scegliere il momento più opportuno per l'inizio della terapia;
- scegliere il regime terapeutico più semplice (somministrazione once-a-day, riduzione del numero delle compresse ecc);
- semplificare il regime terapeutico;
- scegliere i farmaci più palatabili;
- scegliere il regime più adatto alla vita quotidiana del singolo paziente e con minori effetti collaterali;
- prevenire e trattare prontamente gli effetti collaterali.

Strategie per il miglioramento dell'aderenza incentrate sul paziente e sulla famiglia (BIII):

- Coinvolgere il paziente (a seconda della conoscenza della diagnosi di infezione) e la famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella data degli appuntamenti.
- Usare un linguaggio comprensibile al bambino, all'adolescente e alla famiglia e rendersi disponibili all'ascolto dei loro bisogni.
- Condividere con il paziente e con la famiglia il concetto di aderenza e la sua importanza per il successo terapeutico.
- Programmare gli appuntamenti in modo da evitare l'esaurimento dei farmaci.
- Coinvolgere nella gestione della terapia, per quanto possibile, la famiglia, gli amici, le associazioni di volontari.

TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

L'infezione da HIV è diventata una malattia cronica anche in età pediatrica con una potenziale sopravvivenza per molti anni, ma con una esposizione ai farmaci ARV a tempo indeterminato e con conseguenti tossicità ed effetti collaterali.

Sindrome lipodistrofica - I cambiamenti della composizione corporea sono uno degli effetti collaterali più rilevanti e sono costituiti principalmente da 3 fenotipi: lipoatrofia periferica (guance, natiche e arti), lipoipertrofia (gobba di bufalo, accumulo di grasso a livello dorsale ed addominale, lipomi) e la forma combinata. La prevalenza della lipodistrofia va dal 2% al 33% secondo alcuni studi; in uno dei maggiori studi europei che ha arruolato 477 bambini, la prevalenza della lipodistrofia è stata riscontrata attorno al 26%, di questi 8,8% presentava una lipoipertrofia centrale, 7,5% una lipoatrofia periferica e 9,6% una forma combinata (39). Rilevanti fattori di rischio per i cambiamenti della composizione corporea in ambito pediatrico sono: il sesso femminile, la pubertà, la gravità della malattia, l'uso di inibitori delle proteasi e della stavudina, la durata complessiva della terapia ARV. Qualora la lipodistrofia non sia fenotipicamente osservabile riconoscibile, essa può essere diagnosticata attraverso delle metodiche come la risonanza magnetica nucleare (RMN) addominale e la (dual X ray absorptiometry) DEXA che è la metodica gold-standard per discernere la massa grassa dalla massa magra. L'utilizzo del questionario o delle misure antropometriche per lo studio della composizione corporea sono metodiche più semplici, più economiche ma operatore-dipendente (40). La terapia ARV può indurre dislipidemia e disordini del metabolismo glucidico. Studi nel bambino con infezione da HIV dimostrano una prevalenza di ipercolesterolemia tra il 13% e il 47% e di ipertrigliceridemia tra il 21% e il 67% (35-36). Associati alla infezione da HIV e all'utilizzo della terapia ARV vi sono delle alterazioni della omeostasi glucidica: dall'insulino-resistenza al diabete di tipo 2. Pochi sono gli studi condotti nel paziente pediatrico; questi comunque sembrano dimostrare una significativa prevalenza (dal 8% al 35%) e una associazione tra alterazione glucidica ed impiego degli inibitori delle proteasi (41). Poche e limitate sono le possibilità di intervento sulla sindrome lipodistrofica in età pediatrica. Per prevenire la lipoatrofia si suggerisce di evitare l'utilizzo di farmaci come la stavudina e la zidovudina, o di sostituire questi analoghi timidinici con abacavir. Per prevenire la lipoipertrofia non esistono strategie codificate e nell'adulto i vari interventi attuati non hanno dimostrato una efficacia a lungo termine. Per quanto riguarda le alterazioni lipidiche, le modifiche dello stile di vita, quali l'incremento dell'esercizio fisico, l'adeguato apporto calorico, l'astensione da fumo ed alcool, sono stili di vita la cui raccomandazione aumenterà di importanza con il passaggio alla fase adolescenziale. L'impiego di statine, per il controllo della dislipidemia, è raccomandato in bambini di età > 10 anni con livelli di LDL-colesterolo > 190 mg/dl o 160 mg/dl e storia familiare positiva per precoci eventi cardiovascolari. L'impiego di fibrati è raccomandato per i bambini di età > 10 anni con livelli di trigliceridi compresi tra 700 e 1000 mg/dl.

Alterazioni del tessuto osseo - La valutazione del contenuto minerale osseo in ambito pediatrico è di particolare complessità. I criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che definiscono l'osteopenia ed osteoporosi non sono applicabili ad un organismo in crescita. L'unica modalità per la valutazione dell'entità della mineralizzazione è la determinazione dello z score del paziente (la distanza dal valore medio per età). La relazione diretta tra entità di diminuzione del contenuto minerale osseo, espressa come DS, e rischio di fratture, ben evidente per il paziente adulto, non è ancora ben definita in ambito pediatrico. La patogenesi della demineralizzazione non è ancora chiara, ossia non è ancora definito se la diminuzione del contenuto minerale osseo sia causata dalla terapia ARV o dal virus HIV (42). La riduzione del contenuto minerale osseo è dovuta ad un aumentato turnover dell'osso. Il turnover dell'osso, in particolare l'attività osteoclastica, è governato dal sistema rank ligando osteoprotegerina. Uno studio recente nel bambino ha dimostrato una alterazione del sistema RANKL/osteoprotegerina nei pazienti in trattamento con un regime contenente IP (43). Non esistono al momento attuale degli studi che hanno valutato strategie di intervento come la somministrazione di Vitamina D o bifosfonati.

Acidosi lattica - L'uso di NRTI può essere complicato da iperlattacidemia, con una frequenza, negli studi dei pazienti HIV-infetti adulti, dal 8-18% (44, 45). L'acidosi lattica può presentarsi in modo subclinico, qualora il livello di acido lattico sia tra 2.1-5 mmol/L; come iperlattacidemia sintomatica, associata a nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica oppure come severa acidosi (lattato > 5 mmol/L), accompagnata da steatosi epatica, neuropatie, pancreatite, miopatia. Nei bambini sono stati descritti alcuni casi con severa acidosi lattica, spesso associata all'utilizzo di didanosina e stavudina (46-48). Ulteriori studi sono necessari per determinare l'incidenza della iperlattatemia subclinica considerando anche la difficoltà in pediatria di ricavare un valore realistico di acido lattico in quanto il campione ematico dovrebbe essere ottenuto in condizioni ottimali (bambino non a digiuno, senza laccio emostatico, rilassato), molto difficili da realizzare nel bambino (49).

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update December 2006. http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp
2. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 2000;283:1175-82.
3. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA 2000;283:1167-74.
4. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol. 1995 Dec 15;142(12):1330-7.
5. Thorne C, Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. Curr Opin Infect Dis 2004;17:247-52.
6. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. October 12, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
7. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. Lancet 1999; 353: 1035-9.
8. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. N Eng J Med 1999; 340: 977-87.

9. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-1414.
10. The Ghent group *AIDS* 2005; 19: 1865-1975.
11. Lallemand M, Jourdain G, le Coeur S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 217-228.
12. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*, 2003. 362(9396):1605-11.
13. Guidelines for the Use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. October 26, 2006-Suppl 1: Pediatric Antiretroviral Drug Information.
14. Sharland M, Blanche S, Castelli G, et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004; 5 (Suppl. 2): 61-86.
15. CDC classification. *MMWR* 1994; 43(12): 1-10.
16. Verweel G, Saavedra-Lozano J, van Rossum AM, Ramilo O, de Groot R. Initiating Highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children in Europe and the United States: comparing clinical practice to guidelines and literature evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 987-94.
17. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(3):973-80.
18. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26.
19. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1- infected children. *AIDS*, 2006. 20(9):1289-94.
20. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084–1089.
21. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage S, Oleske J for the PACTG 219 Team. Avascular necrosis of the hip (Leggs- Calve-Perthes disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG Study 219. *Pediatrics* 2002; 109: e74, 1–8.
22. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*, 1998. 279(10):756-61.
23. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):946-54.
24. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):939-45.
25. 74. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*, 1997. 126(12):929-38.
26. Pediatric European Network for treatment of AIDS. A 72 week follow-up of HAART started in infants aged less than 3 months: CD4, viral load and drug resistance in the PENTA7 study. *AIDS* 2004; 18: 237–245.
27. Violari et al IAS 2007 Sidney Abs WESS103.
28. (European infant collaboration Jean Dormont Conference, Paris Dec 2007).
29. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(5):492-502.

30. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, et al. Nevirapine- versus efavirenz-based highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection. *HIV Med*, 2004. 5(2):105-9.
31. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, et al. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. 15(2):241-3.
32. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*, 2004. 189(1):51-60.
33. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. October 26, 2006.
34. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 365-368.
35. Viani R, Peralta L, Aldrovandi G, et al. Prevalence of primary HIV drug resistance among recently infected adolescents: a multicenter Adolescent Trias Network study: ATN 029. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006. Denver CO. Abstract 21.
36. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
37. Giacomet V, Albano F, Starace F, et al. Adherence to antiretroviral and its determinants in children with human immunodeficiency virus infection: a multicentre, national study. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 1398-1402.
38. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in Penta 5 trial. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:1-7.
39. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral Therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18:1443-1451.
40. Viganò A, Giacomet V, Pattarino G et al. Metabolic complications of HIV infection and its therapy in HIV-infected children. *Future HIV Therapy* 2007; 1: 1-10.
41. Leonard EG, McComsey GA. Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 713-729.
42. Viganò A, Mora S. Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on bone density. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 1-10.
43. Mora S, Zamproni I, Caffarelli L et al. Alterations in circulating osteoimmune factors may be responsible for high bone resorption rate in HIV-infected children and adolescents. *AIDS* 2007; 21: 1129-1135.
44. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S et al. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002;14:1341-1349.
45. John M & Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:23-29.
46. Miller KD, Cameron M, Wood LV et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 192-196.
47. Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 778-782.
48. Desai N, Marthur M & Weedon J. Lactate levels in children with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1565-1567.
49. Viganò A, Giacomet V. Nucleoside analogues toxicities related to mitochondrial dysfunction: focus on HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005; 10: 53-64.

INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE ANZIANO

INTRODUZIONE

Seppur discutibile, in un'epoca in cui la sopravvivenza delle persone, grazie ai benefici generali della scienza medica e dei sistemi sanitari dei paesi industrializzati, sia notevolmente aumentata, in questo testo definiamo convenzionalmente "paziente anziano" (senior) persone con età maggiore di 50 anni. La scelta è dovuta al fatto che in letteratura, le pubblicazioni sull'argomento contemplano, in generale, questa soglia di età. I pazienti con età maggiore di 50 anni (senior) hanno un "Charlson Comorbidity index" più elevato rispetto ad una popolazione di età inferiore (1). In una simulazione probabilistica calibrata su dati di una coorte osservazionale CHORUS, la proporzione di decessi per cause non direttamente attribuibili all'infezione da HIV è significativamente superiore tra i soggetti > 50 anni (72%) rispetto ai soggetti di 40 anni (53%) e dei soggetti di 30 anni (36%) (2). Le cause di morte non-HIV correlate erano eventi cardiovascolari nel 22%, insufficienza epatica nel 22%, tumori nel 12%, e altre cause nel 44%.

Appare dunque opportuno fornire le seguenti raccomandazioni:

- La frequenza di patologie cardiovascolari ed endocrino/metaboliche alla valutazione basale nel paziente senior è significativamente superiore a quella della popolazione giovane (3). La funzionalità renale e la creatinina clearance possono essere ridotte anche in presenza di una azotemia e creatininemia nei limiti di norma (4). *Nella valutazione di base del paziente senior è indicato eseguire una glicemia basale, il profilo lipidico e la valutazione del rischio cardiovascolare mediante Framingham score o score da progetto cuore (5) (AII) e la determinazione della creatinina clearance per adeguare il dosaggio dei farmaci ad eliminazione renale: didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zidovudina e farmaci co-formulati che contengono gli stessi principi attivi.*
- Il rischio di patologie oncologiche (sia HIV sia non-HIV correlate) è elevato nella popolazione anziana con incidenza di tumori superiore a quella attesa per l'età (6). *Lo screening per le patologie neoplastiche della cervice uterina, della mammella, della prostata, del colon, dell'ano dovrebbe essere incluso nella valutazione iniziale dei pazienti anziani HIV positivi (AIII).*
- Osteoporosi ed osteopenia nei pazienti HIV positivi riconoscono cause multifattoriali tra le quali anche l'uso di antiretrovirali (7, 8), ma nei soggetti senior, sia donne sia uomini, *la densità ossea risulta ridotta indipendentemente dall'uso degli antiretrovirali e la ricerca attiva delle forme asintomatiche di osteopenia/osteoporosi mediante DEXA dovrebbe essere inclusa nella valutazione di base (BIII).*
- La maggiore severità delle patologie epatiche nei pazienti HIV positivi co-infetti con virus epatitici, associata all'accelerato sviluppo di fibrosi epatica nei pazienti con infezione da HCV per il fenomeno della senescenza replicativa degli epatociti (9) *supporta la necessità di valutare la presenza di coinfezioni con virus epatitici e di stadiare la malattia mediante marcatori surrogati di fibrosi (esami ematochimici, fibrotest o altri marcatori sierologici, fibroscan, ecc.)*

nei pazienti senior sia per indirizzare le scelte terapeutiche sia per monitorare gli effetti tossici del trattamento antiretrovirale (AIII).

- In vari studi epidemiologici si osserva una elevata prevalenza di trasmissione sessuale dell'infezione ed una prevalenza del sesso maschile tra i pazienti senior (1, 3, 10, 11, 12). *Nella valutazione di base di tali pazienti è indicata la ricerca di marker sierologici di ITS (sifilide, HBV) (AIII) ed eventualmente test per la ricerca di Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, infezioni da HPV (BII). Nei pazienti a rischio e con markers negativi, la vaccinazione anti HBV dovrebbe essere proposta (AIII).* Non esistono attualmente dati di efficacia sulla vaccinazione anti-HPV nella popolazione HIV positiva.

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Viene riportato un ritardo diagnostico dell'infezione da HIV nei pazienti senior che vengono spesso identificati al momento dell'insorgenza di patologie opportuniste o con quadri di severa immunodepressione (3, 11). Il rischio di una diagnosi tardiva di infezione da HIV (presenza di patologie opportuniste o CD4 < 200 cellule/ μ L) è 3.4 volte superiore (95% CI = 2.9–4.0) nei soggetti tra 50 e 60 anni rispetto ai soggetti più giovani (11); è quindi probabile che i trattamenti antiretrovirali tendano ad essere iniziati più tardivamente nei soggetti senior potendo in parte compromettere l'efficacia delle terapie.

Gli studi sulla efficacia virologica di trattamenti antiretrovirali per classi di età (1, 13) dimostrano una sostanziale equivalenza di efficacia dei regimi terapeutici adottati. Nell'anziano la maggiore compliance ed aderenza alle terapie favorisce una più rapida riduzione della viremia sotto la soglia di identificazione. Tra i fattori associati al fallimento immunologico, definito come incapacità ad ottenere e mantenere livelli di CD4 adeguati nonostante una soppressione virale, viene posta anche l'età avanzata (14). Gli studi sulla ricostituzione immunitaria in seguito a trattamenti antiretrovirali nella popolazione senior rispetto a gruppi di controllo giovani riportano dati discordanti: Si osserva un incremento dei CD4 dopo terapia HAART significativamente meno consistente nei pazienti di età superiore ai 50 anni rispetto ai controlli giovani a 6 e 24 mesi con un tempo di ricostituzione più prolungato, ma tale differenza non viene confermata a 3 e 6 anni di trattamento (1, 3, 13).

Non esistono studi specificamente disegnati per verificare l'efficacia, la tollerabilità e l'outcome di differenti regimi di terapia antiretrovirale nei soggetti senior.

L'elevata frequenza di co-morbidità nel paziente senior rende indispensabile la valutazione delle interazioni farmacologiche nella scelta del regime terapeutico appropriato ed il monitoraggio farmacologico mediante TDM (CIII). La valutazione mediante TDM della terapia antiretrovirale nel soggetto anziano è anche indicata per la possibile coesistenza di insufficienza renale e/o epatica con eventuali alterazioni del metabolismo dei farmaci (CIII).

Sono infatti note alcune interazioni farmacologiche fra antiretrovirali e farmaci usati per il trattamento cronico di patologie non-HIV correlate (farmaci frequentemente utilizzati per il trattamento delle comorbidità del paziente senior): i calcio antagonisti (bepridil), gli antiaritmici (amiodarone, chinidina, flecainide, propafenone), i procinetici (cisapride), gli inibitori della pompa protonica, gli antiacidi, i neurolettici (pimozide), i farmaci psicotropi (midazolam, triazolam, alprazolam), gli ipolipemizzanti (sinvastatina, lovastatina, atorvastatina), le terapie ormonali sostitutive, gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (paroxetina), gli antidepressivi (desipramina, trazodone).

Tabella 1 –Paziente anziano: indicazioni specifiche

	INDICAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA E FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
VALUTAZIONE DI BASE	- glicemia basale - profilo lipidico - valutazione del rischio cardiovascolare - creatinina clearance	AII
	screening per patologie neoplastiche: - della cervice uterina - della mammella - della prostata - del colon - dell'ano	AIII
	- DEXA	BIII
	- valutazione coinfezione con virus patitici - stadiazione delle coinfezioni con marcatori surrogati di fibrosi (esami ematochimici, fibrotest o altri marcatori sierologici, fibroscan, ecc.)	AIII
	- marker sierologici di ITS (sifilide, HBV)	AIII
	- test per la ricerca di <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , infezioni da HPV	BII
	- proporre la vaccinazione anti HBV nei pazienti a rischio e con markers negativi	AIII
	TERAPIA ANTIRETROVIRALE	- monitoraggio farmacologico mediante TDM

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. MJ. Silverberg, W Leyden, MA. Horberg, GN. DeLorenze, D Klein, CP. Quesenberry, Jr.: Older Age and the Response to and Tolerability of Antiretroviral Therapy. *Arch Intern Med.* 2007;167:684-691.
2. Braithwaite RS, , Justice AC, Chang CCH, et al: estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid conditios. *Am J Med* 2005; 118: 890-898.
3. G Orlando, P Meraviglia, L Cordier, L Meroni, S Landonio, R Giorgi, M Fasolo, I Faggion, A Riva, A Zambelli, R Beretta, G Gubertini, G Dedivitiis, G Jacchetti and A Cargnel: Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2006; 7: 549–557.
4. A Mocroft, O Kirk, J Gatell, P Reiss, P Gargalianos, K Zilmer, M Beniowski, JP Viard, S Staszewski, and JD. Lundgren for the EuroSIDA Study Group: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21:1119–1127.
5. <http://www.cuore.iss.it/>
6. Biggar RJ, Kirby KA, Atkinson J, McNeel TS, Engels E; for the AIDS Cancer Match Study Group. Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(3):861-8.
7. K Martin, S Lawson-Ayayi, G Miremont-Salame', MJ Blaizeau, E Balestre, D Lacoste, JM Ragnaud, D Malvy, M Dupon, P Mercie', T Schaevebeke, F Haramburu and F Dabis for the Groupe d'Épidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA): Symptomatic bone disorders in HIV-infected patients: incidence in the Aquitaine cohort (1999–2002). *HIV Medicine* 2004; 5: 421–426.
8. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE.: HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(7):1014-20.
9. Trak-Smayra V, Contreras J, Dondero F, Durand F, Dubois S, Sommacale D, Marcellin P, Belghiti J, Degott C, Paradis V.: Role of replicative senescence in the progression of fibrosis in hepatitis C virus (HCV) recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 7(11):1755-60.
10. M Nogueras, G Navarro, E Antón, M Sala, M Cervantes, M Amengual and F Segura: Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:159.
11. S Grabar, L Weiss and D Costagliola: HIV infection in older patients in the HAART era *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 4–7.
12. SS. Shah, JP. McGowan, C Smith, S Blum, and RS. Klein: Comorbid Conditions, Treatment, and Health Maintenance in Older Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection in New York City. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1238–43.
13. S Grabar, I Kousignian, A Sobel, P Le Bras, J Gasnault, P Enel, C Jung, A Mahamat, JM Lang and D Costagliola: Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029–2038.
14. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and adolescents, December 1, 2007 AIDSinfo Web site (<http://AIDSinfo.nih.gov>).

INFEZIONE DA HIV E DISTURBI PSICHIATRICI

INTRODUZIONE

I disturbi psichiatrici sono frequentemente associati all'infezione da HIV (1): in tali casi occorre considerare i seguenti problemi:

- l'aderenza alla terapia;
- le interazioni tra farmaci antiretrovirali ed i farmaci di uso psichiatrico;
- gli eventuali effetti collaterali neuropsichiatrici di alcuni farmaci antiretrovirali.

Un supporto specialistico è raccomandato laddove si rilevino disturbi psichiatrici in anamnesi o all'esame clinico attuale e quando esista il sospetto di effetti collaterali neuropsichiatrici in corso di terapia antiretrovirale.

ADERENZA ALLA TERAPIA

La presenza di un disturbo psichiatrico riduce molto l'aderenza alla terapia antiretrovirale, sia per la ridotta consapevolezza dell'importanza della stessa (psicosi, disturbo di personalità), sia per sfiducia e demotivazione (associati a condizioni depressive). In tali casi, è opportuno intervenire prima sul disturbo psichiatrico, in quanto un adeguato trattamento è in grado di migliorare l'aderenza alla terapia antiretrovirale (1).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE ED EFFETTI COLLATERALI DEGLI PSICOFARMACI IN CORSO DI TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Neurolettici ed antipsicotici - I pazienti con infezione da HIV, ed in particolare quelli affetti da complicanze a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), presentano una ipersensibilità verso gli effetti collaterali extrapiramidali dei neurolettici, come le fenotiazine alifatiche (clorpromazina, promazina) e piperidiniche (tioridazina e flufenazina); questi farmaci, inoltre, possono provocare tossicità cumulativa con gli antivirali che esercitano inibizione midollare. I neurolettici di nuova generazione ("atipici") causano minori effetti extrapiramidali e sono meglio tollerati: tra questi andrebbe privilegiato l'uso di olanzapina e/o risperidone; clozapina non dovrebbe essere usata assieme a farmaci che possono causare agranulocitosi. Gli inibitori della proteasi, ed in misura minore efavirenz, possono provocare aumento delle concentrazioni ematiche dei farmaci neurolettici, convenzionali e di nuova generazione, in misura variabile da farmaco a farmaco, potenziandone la tossicità e gli effetti collaterali extrapiramidali. Farmaci controindicati in associazione agli inibitori della proteasi sono pimozide e sertindolo, per l'aumentato rischio di aritmie ventricolari; gli altri farmaci sono ammessi, ma con l'indicazione ad un monitoraggio clinico, in particolare per l'uso concomitante di ritonavir.

Ansiolitici ed ipnotici - Le benzodiazepine non interagiscono in modo significativo con le concentrazioni ematiche dei farmaci antiretrovirali. Va evitato l'uso di alprazolam, clonazepam, triazolam, midazolam e diazepam in associazione agli inibitori della proteasi ed efavirenz, per il rischio di tossicità (depressione respiratoria) da rallentato metabolismo. Flurazepam e zolpidem non possono essere associati a ritonavir, mentre vanno usati con cautela in associazione agli altri

inibitori delle proteasi. Possono essere utilizzate le benzodiazepine non metabolizzate dal citocromo p450: oxazepam, lorazepam e temazepam.

Antidepressivi - Il metabolismo degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, clomipramina) è rallentato dall'uso concomitante degli inibitori della proteasi (in particolare con ritonavir e lopinavir/ritonavir) ed efavirenz, pertanto vi è l'indicazione ad usare dosi ridotte per evitare effetti tossici (delirium, aritmie cardiache, ecc). Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI; es.: citalopram, paroxetina, sertralina) ed i nuovi antidepressivi non serotoninergici mostrano un miglior profilo di maneggevolezza in quanto un eventuale aumento delle loro concentrazioni ematiche (sempre per inibizione metabolica da parte degli inibitori della proteasi, particolarmente ritonavir e lopinavir/ritonavir) raramente determina effetti tossici. L'unica eccezione è bupropione, che non può essere associato a ritonavir per il maggior rischio di tossicità. Fluoxetina (Prozac) e fluvoxamina possono causare aumento delle concentrazioni ematiche degli inibitori della proteasi e di efavirenz; nafazodone può causare aumento delle concentrazioni ematiche di indinavir ed efavirenz; venlafaxina può determinare ridotte concentrazioni di indinavir (del 28%). L'iperico (erba di San Giovanni) riduce in modo significativo le concentrazioni ematiche degli inibitori della proteasi e degli analoghi non nucleosidici (NNRTI) e pertanto ne va evitato l'uso concomitante.

Anticonvulsivanti - Si tratta di una categoria di farmaci di ampio utilizzo in quanto, oltre che nell'epilessia, trovano indicazione anche in psichiatria (disturbi bipolari), nel dolore neuropatico, e nell'emicrania. Fenobarbitale, fenitoina, e carbamazepina sono dei potenti induttori enzimatici ed andrebbero evitati in associazione ad inibitori delle proteasi ed NNRTI, in quanto possono determinare riduzione delle loro concentrazioni ematiche. In mancanza di alternative si può associare ritonavir come "booster" (200-400 mg./die), ed è utile controllare regolarmente le concentrazioni ematiche di fenobarbitale (aumentano con gli IP), fenitoina (si riducono con ritonavir e nelfinavir) e carbamazepina (aumentano con ritonavir e lopinavir/ritonavir). L'acido valproico, induttore enzimatico più debole, andrebbe evitato in associazione con ritonavir, lopinavir/ritonavir, e nelfinavir. I farmaci di nuova generazione (gabapentin, lamotrigina) appaiono più maneggevoli per le ridotte interazioni metaboliche con i farmaci antiretrovirali.

EFFETTI COLLATERALI PSICHIATRICI INDOTTI DAI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Molti farmaci antiretrovirali hanno buona capacità di penetrazione nel SNC, e, di questi, alcuni possono indurre effetti collaterali indesiderati sulla sfera psichica, simulando veri e propri quadri psichiatrici (1). Una incidenza particolarmente elevata di effetti collaterali neuropsichiatrici è stata riportata nelle prime settimane di terapia con efavirenz, al punto da rendere necessaria l'interruzione della terapia e lo switching verso farmaci meglio tollerati. In alcuni pazienti i sintomi depressivi possono comparire anche dopo alcuni mesi di terapia. Il rischio di tali effetti collaterali sembra essere correlato sia con le concentrazioni ematiche del farmaco, che con condizioni di particolare vulnerabilità del paziente. Più a rischio sono i soggetti già affetti da un disturbo psichiatrico ed i soggetti con storia di abuso di sostanze.

Tabella 1 -POTENZIALI INTERAZIONI TRA FARMACI ARV E FARMACI PER IL SNC

ANTIRETROVIRALI	FARMACI SNC	POTENZIALI INTERAZIONI
ABACAIR	Metadone	Possibile riduzione della concentrazione plasmatica
ZIDOVUDINA (AZT)	Antiepilettici: fenitoina	Aumento o diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina
	Valproato	Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di zidovudina con valproato (rischio di tossicità)

AMPRENAVIR	<p>Ansiolitici e ipnotici: alprazolam, clonazepam, diazepam, flurazepam e midazolam</p> <p>Antidepressivi triciclici</p> <p>Antidepressivi: iperico</p> <p>Antiepilettici: carbamazepina</p> <p>Antipsicotici: pimozide e sertindolo</p> <p>Aripiprazolo</p> <p>clozapina e tioridazina</p>	<p>Aumento del rischio di sedazione prolungata e di depressione respiratoria con alprazolam, clonazepam, diazepam, flurazepam e midazolam</p> <p>Gli effetti indesiderati dei triciclici possono aumentare con amprenavir</p> <p>Iperico riduce le concentrazioni plasmatiche di amprenavir (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide e sertindolo (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>Amprenavir può inibire il metabolismo di aripiprazolo (ridurre la dose di aripiprazolo)</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina e tioridazina</p>
INDINAVIR	<p>Ansiolitici e ipnotici: alprazolam e midazolam</p> <p>Antidepressivi: iperico</p> <p>Antiepilettici: carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</p> <p>Antipsicotici: pimozide e sertindolo</p> <p>Tioridazina</p> <p>Aripiprazolo</p>	<p>Aumento del rischio di sedazione prolungata con alprazolam e midazolam (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir con carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide e sertindolo (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>E' possibile che indinavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di tioridazina</p> <p>indinavir può inibire il metabolismo di aripiprazolo (ridurre la dose di aripiprazolo)</p>
LOPINAVIR + RITONAVIR	<p>Antiepilettici: carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</p> <p>Antipsicotici: pimozide e sertindolo</p> <p>Aripiprazolo</p>	<p>Carbamazepina, fenobarbital e fenitoina possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di lopinavir</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide e sertindolo (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>lopinavir può inibire il metabolismo di aripiprazolo (ridurre la dose di aripiprazolo)</p>
NELFINAVIR	Metadone	Possibile riduzione della concentrazione plasmatica

	<p>Ansiolitici e ipnotici: midazolam</p> <p>Antidepressivi: iperico</p> <p>Antiepilettici: carbapazepina e fenitoina</p> <p>Antipsicotici: pimozide e sertindolo</p> <p>Tioridazina</p> <p>Barbiturici: fenobarbital</p>	<p>Rischio di sedazione prolungata con midazolam (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p> <p>E' possibile che carbapazepina e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide e sertindolo (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>Nelfinavir aumenta probabilmente le concentrazioni plasmatiche di tioridazina</p> <p>E' possibile che fenobarbital riduca le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir</p>
RITONAVIR	<p>Metadone</p> <p>Fentanil</p> <p>Ansiolitici e ipnotici: alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam e zolpidem</p> <p>Buspirone</p> <p>Antidepressivi: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e triciclici;</p> <p>Iperico</p> <p>Antiepilettici: carbamazepina</p> <p>Antipsicotici: pimozide e sertindolo</p> <p>aripiprazolo</p> <p>clozapina</p>	<p>Possibile riduzione della concentrazione plasmatica</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam e zolpidem (rischio di sedazione marcata e depressione respiratoria – evitare l'uso concomitante); possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri ansiolitici e ipnotici</p> <p>Aumento del rischio di tossicità</p> <p>Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e dei triciclici;</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide e sertindolo (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>ritonavir può inibire il metabolismo di aripiprazolo (ridurre la dose di aripiprazolo)</p> <p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di clozapina (rischio di tossicità; evitare l'uso concomitante)</p> <p>Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri antipsicotici</p>
SAQUINAVIR	<p>Ansiolitici e ipnotici: midazolam</p> <p>Antidepressivi: iperico</p>	<p>Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam (rischio di sedazione prolungata)</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p>

	<p>Antiepilettici: carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</p> <p>Antipsicotici: pimozide</p> <p>Tioridazina</p>	<p>Possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche con carbamazepina, fenobarbital e fenitoina</p> <p>Aumento della concentrazione plasmatica di pimozide (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>E' possibile che sequinavir aumenti le concentrazioni plasmatiche di tioridazina</p>
EFAVIRENZ	<p>Metadone</p> <p>Ansiolitici e ipnotici: midazolam</p> <p>Antidepressivi: sertralina</p> <p>Iperico</p> <p>Antipsicotici: pimozide</p> <p>aripiprazolo</p>	<p>Efavirenz riduce le concentrazioni plasmatiche di metadone</p> <p>Rischio di prolungamento della sedazione con midazolam (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Efavirenz riduce le concentrazioni plasmatiche di sertralina</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Aumento della concentrazione plasmatica di pimozide (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>Efavirenz può ridurre le concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo (aumentare la dose di aripiprazolo)</p>
NEVIRAPINA	<p>Metadone</p> <p>Antidepressivi: iperico</p> <p>Antipsicotici: aripiprazolo</p>	<p>Possibile riduzione della concentrazione plasmatica di metadone</p> <p>Riduzione delle concentrazioni plasmatiche con iperico (evitare l'uso concomitante)</p> <p>Nevirapina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo (aumentare la dose di aripiprazolo)</p>
DIDANOSINA (DDI)	Metadone	riduzione della concentrazione plasmatica di Didanosina (ddl)
ABACAVIR	Antabuse	compete con Abacavir per il metabolismo epatico
ABACAVIR RITONAVIR/LOPINAVIR DIDANOSINA	Alcol	aumento dei livelli plasmatici di Abacavir, riduzione livelli serici di Ritonavir/Lopinavir aumento del rischio di pancreatite
NEVIRAPINA EFAVIRENZ	Midazolam, Triazolam	aumento dei livelli plasmatici di Midazolam e Triazolam riduzione dei livelli di efavirenz
ABACAVIR RITONAVIR	Amitriptilina, Imipramina	aumento dei livelli plasmatici di amitriptilina e imipramina
SAQUINAVIR	Fenobarbital	riduzione dei livelli plasmatici di Saquinavir, Ritonavir/
RITONAVIR/LOPINAVIR ABACAVIR	Fenitoina	rtv/Lopinavir e Abacavir
RITONAVIR/LOPINAVIR AMPRENAVIR DELAVIRDINA INDINAVIR	Carbamazepina	incremento dei livelli plasmatici di Ritonavir/Lopinavir riduzione dei livelli plasmatici di Amprenavir riduzione dei livelli plasmatici di Delavirdina riduzione dei livelli plasmatici di Indinavir
RITONAVIR/LOPINAVIR	Valproato di sodio	diminuzione dei livelli plasmatici di Valproato di sodio
ATAZANAVIR	<p>Antipsicotici: pimozide</p> <p>aripiprazolo</p>	<p>Aumento della concentrazione plasmatica di pimozide (rischio di aritmie ventricolari; evitare l'uso concomitante)</p> <p>Atazanavir può inibire il metabolismo di aripiprazolo (ridurre la dose di aripiprazolo)</p>

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO E NOTA

Gli autori hanno riflettuto e concordato sulla necessità di seguire le indicazioni fornite dall'ultimo numero della Guida all'uso dei Farmaci (4/2007) dell'AIFA. La Guida viene inviata a tutti i medici italiani, aggiornata, sintetica ed efficace, e non indica livelli di evidenza, bensì offre indicazioni precise e dirette. Cruciale opportunità questa, in un campo come quello psichiatrico, contraddistinto da estrema complessità, discutibilità e indefinitezza delle categorie diagnostiche, mancanza di studi clinici controllati e aggiornati.

1. Starace F., Maj M. Manifestazioni psichiatriche nell'infezione da HIV. In: Cassano GB. Psicopatologia e Clinica Psichiatrica, 209-216, UTET, Torino, 2007.
2. AIFA. Guida all'uso dei farmaci. AIFA, 4, 2007.

INFEZIONE DA HIV, TOSSICODIPENDENZE E ALCOLDIPENDENZE

INTRODUZIONE

La tossicodipendenza da uso endovenoso di eroina ha per lungo tempo rappresentato in ordine di frequenza la prima modalità di infezione da HIV in Italia e tutt'ora è la modalità di infezione prevalente nelle persone viventi con HIV/AIDS che assumono terapia antiretrovirale. E' nota inoltre la correlazione tra abuso di sostanze stupefacenti o alcoliche e comportamenti sessuali a rischio per la trasmissione di patologie infettive, *in primis* l'infezione da HIV (1-5).

Numerosi studi hanno dimostrato che la modalità di esposizione al virus non condiziona di per sé la progressione di malattia (6). Pertanto, gli schemi terapeutici e la consequenzialità degli stessi proposti per la popolazione HIV-positiva nel suo complesso si applicano in generale anche alle persone che si sono infettate conseguentemente all'uso di aghi e siringhe scambiati. Un discorso a parte merita il consumo cronico di alcol che faciliterebbe la progressione dell'infezione da AIDS conclamato e il rischio di complicanze infettive AIDS-correlate (7) e può aggravare il decorso dell'encefalopatia AIDS-correlata (8). È stato inoltre segnalato un incremento della replicazione di HIV associato all'esposizione all'alcol (9).

La tossicodipendenza attiva e l'alcolismo possono infine essere responsabili di comportamenti o condizioni in grado di interferire con la regolare assunzione della terapia antiretrovirale e complicarne conseguentemente la gestione terapeutica (10-14). Le principali condizioni associate a ciò sono rappresentate da:

- la possibile interferenza di comorbidità associate alla tossicodipendenza per via endovenosa e al consumo di alcol;
- la possibile interferenza dei farmaci somministrati per terapia sostitutiva o di altre sostanze d'abuso con la HAART;
- la più frequente comorbidità psichiatrica e la maggiore vulnerabilità sociale.

Le ultime due condizioni citate sono più frequentemente registrate rispetto alla popolazione sieropositiva nel suo complesso, anche nelle persone che si sono completamente distaccate dall'uso endovenoso di eroina.

Tutte le condizioni di cui sopra possono potenzialmente ridurre l'adesione alla terapia. Nei casi di dipendenza da alcol e/o sostanze stupefacenti potrebbe pertanto essere presa in considerazione la possibilità di differire l'inizio della HAART dopo un tentativo di disintossicazione (15). È infatti noto che nel paziente ex-alcolista/tossicodipendente o in trattamento con farmaci sostitutivi (γ -idrossibutirrato, disulfiram, metadone, buprenorfina) non solo l'aderenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella di pazienti appartenenti ad altre categorie di esposizione (16-18), ma vi è anche a priori un ridotto rischio di contrarre l'infezione da HIV e altre patologie infettive (19-20).

Tuttavia, qualora un differimento dell'inizio della terapia antiretrovirale non fosse ipotizzabile, l'aderenza può essere facilitata da schemi di terapia "once-a-day", da protocolli di terapia DOT o semi-DOT in particolare nell'ambito di SERT, comunità terapeutiche, carceri. Alcuni autori suggeriscono, in casi particolari, di iniziare con la semplice chemioprophilassi delle infezioni

opportunistiche per valutare la capacità di aderenza del paziente prima di intraprendere la terapia antiretrovirale vera e propria (21-24). Tale atteggiamento è tuttavia controverso e sembra contrastare con l'esperienza, complessivamente positiva, riportata da paesi ad elevata prevalenza di tossicodipendenti HIV positivi come l'Italia e la Spagna.

La popolazione tossicodipendente attiva presenta una più elevata mortalità e morbilità rispetto alla popolazione generale che era presente anche prima dell'epidemia da HIV-1 (25). Tra le condizioni patologiche più frequenti nei tossicodipendenti e legate sia a condizioni di povertà, sia all'uso di siringhe non sterili sono da includere le infezioni da virus B e da virus C dell'epatite, polmoniti batteriche, endocarditi, infezioni dei tessuti molli e dei vasi, complicanze renali e neurologiche e la tubercolosi (10, 26). Ciascuna di queste condizioni può interferire con l'assunzione corretta della terapia antiretrovirale o, come nel caso della tubercolosi, generare limitazioni nell'uso degli antiretrovirali per incompatibilità con farmaci antitubercolari. Altri fattori legati agli stili di vita, al rischio più elevato di incarcerazione, alla minor disponibilità a ricorrere alle cure, possono riflettersi in una ridotta opportunità di accesso alla terapia antiretrovirale (11-12).

INTERAZIONI TRA FARMACI ANTIVIRALI E SOSTANZE D'ABUSO

Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e sostanze d'abuso non sono ancora ampiamente chiarite (Tabella 1). Non risultano interazioni significative con i derivati della *Cannabis indica*, in particolare con il principio attivo THC, nonostante siano parzialmente metabolizzati dal CYP3A4. Per quanto concerne LSD e fenciclidina (PCP e ketamina), invece, non sono disponibili informazioni sufficienti.

Ecstasy, anfetamine, metanfetamine e HAART – La MDMA (3,4-metilenediossimetanfetamina), conosciuta anche come Ecstasy, ha guadagnato una crescente popolarità, soprattutto tra gli adolescenti, a partire dalla sua comparsa tra le sostanze d'abuso negli anni '80, probabilmente per gli effetti altamente euforizzanti ed entattogeni associati all'erronea percezione di limitati effetti collaterali. La MDMA viene metabolizzata dal CYP2D6, come anche anfetamine e metanfetamine, per cui le interazioni con farmaci che utilizzano la stessa via metabolica risultano simili per queste tre sostanze. Gli IP (inibitori della proteasi), in particolare ritonavir, tramite la loro attività inibitoria su CYP2D6, sono pertanto in grado di aumentare di 3-10 volte le concentrazioni ematiche di Ecstasy, anfetamine e metanfetamine, causando overdose. E' stato segnalato un caso di morte per interazione tra MDMA e ritonavir. Sebbene il metabolismo di Ecstasy e anfetamine non sia ancora completamente compreso, la farmacocinetica non lineare, la variabilità genetica del CYP2D6 e il possibile effetto sulla glicoproteina P pongono qualunque paziente assuma un inibitore del CYP2D6 ad elevato rischio di tossicità da MDMA (27).

Cocaina e HAART – La cocaina, assunta da sola, o in combinazione con altre sostanze stupefacenti, ha conosciuto negli ultimi anni una diffusione epidemica e viene ritenuto un fattore di rischio indipendente per la trasmissione di HIV, in quanto frequentemente associato a comportamenti sessuali a rischio. Data la forte dipendenza psichica che crea e l'alto tasso di ricadute, è importante valutare l'impatto che il consumo abituale di cocaina può avere sull'aderenza e di conseguenza sull'efficacia della terapia antiretrovirale. Pochi dati sono disponibili sulle interazioni tra cocaina e HAART, tuttavia è noto che alcuni IP (ritonavir e indinavir) ed efavirenz, tramite l'inibizione del CYP3A4, possono aumentare la tossicità da cocaina (aritmie, convulsioni, ecc....), mentre la nevirapina, induttore del CYP3A4, causando l'aumento della norcocaina, un metabolita epatotossico, può provocare tossicità epatica da cocaina (15). Pertanto i farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 devono essere strettamente monitorati nei cocainomani attivi.

Nuove droghe ricreative e HAART - Recentemente si è assistito alla diffusione del consumo di cocktail di sostanze cosiddette ricreative, contenenti MDMA, anfetamine e/o cocaina, talora associate a farmaci per la disfunzione erettile, quali, ad esempio, sildenafil (28). Pur non essendo ancora disponibili dati sulle possibili interazioni tra i farmaci antiretrovirali e questi nuovi cocktail, è tuttavia ipotizzabile, almeno per quanto concerne ritonavir, che le sopracitate interazioni con Ecstasy e cocaina si sommino a quelle esistenti con farmaci come sildenafil - è infatti noto che ritonavir causa un incremento di 10 volte delle concentrazioni di sildenafil - per cui è necessaria estrema cautela nella somministrazione dell'IP e uno stretto monitoraggio dei pazienti che fanno uso di tali sostanze, soprattutto in considerazione che rischi connessi al consumo delle stesse sono diffusamente non percepiti.

Oppiacei naturali e HAART - L'eroina (diacilmorfina) viene metabolizzata in prima istanza dalle esterasi plasmatiche ed epatiche a 6-monoacilmorfina e morfina, rispettivamente, e presenta limitate interazioni con il sistema del citocromo CYP450 (27). L'utilizzo di ritonavir potrebbe causare sintomi astinenziali nei soggetti che fanno uso di eroina e morfina tramite un meccanismo di induzione enzimatica o, al contrario, potenziarne gli effetti tramite glucuroconiugazione a principio attivo (morfina-6-glucoronide) o inibizione della glicoproteina P (15). Non sono tuttavia segnalati effetti clinicamente rilevanti, al contrario di quanto accade con il trattamento sostitutivo con metadone .

Etanolo e HAART - È noto che la concomitante assunzione di abacavir ed etanolo determina un aumento del 40% dell'AUC di abacavir, dato che entrambi vengono metabolizzati dall'enzima alcol-deidrogenasi. Il consumo cronico di alcol inoltre potrebbe provocare induzione enzimatica, riducendo di conseguenza le concentrazioni ematiche di IP e NNRTI, al contrario dell'epatopatia e della cirrosi alcol-correlate, che ne rallentano il metabolismo (15).

INTERAZIONI TRA FARMACI ANTIVIRALI E FARMACI SOSTITUTIVI E/O ANTAGONISTI (Tabella 2)

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

Metadone e HAART (Tabella 3) - Il metadone, un agonista oppiaceo a lunga durata d'azione somministrato per os, è il più comune trattamento farmacologico sostitutivo per la dipendenza da oppiacei. Interazioni con i farmaci antiretrovirali possono occorrere come conseguenza del suo metabolismo ossidativo a carico del sistema del citocromo P450 (29). Tra gli NRTI, nessuno interferisce in modo clinicamente significativo sul metabolismo del metadone; viceversa, sono stati documentati importanti effetti del metadone sugli NRTI: il metadone infatti aumenta del 40% l'AUC della zidovudina, mentre diminuisce i livelli di stavudina del 18%. Anche con la formulazione in compresse tamponate di didanosina, ora non più disponibile, si verificava una diminuzione del 63% dei livelli di didanosina, mentre tale fenomeno non si riscontra con l'attuale formulazione EC (enteric coated) di didanosina. Pochi dati sono disponibili per quanto riguarda abacavir: è stato riportato in uno studio un incremento del 22% della clearance del metadone, per cui potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia di quest'ultimo. Non sono invece segnalate interazioni tra metadone e tenofovir (30-33). Per quanto attiene gli NNRTI, efavirenz e nevirapina, in quanto potenti induttori del citocromo P450, sono stati associati a significative riduzioni dei livelli plasmatici di metadone, rispettivamente del 43% e del 46%, che possono indurre una sintomatologia astinenziale (34). Gli effetti clinici sono solitamente riscontrabili dopo circa 7 giorni di co-somministrazione: è pertanto raccomandabile un aggiustamento del dosaggio di metadone, incrementandolo gradualmente di 5-10 mg al giorno. L'associazione di

efavirenz+metadone non è comunque raccomandata ove sussistano alternative praticabili. Viceversa, il metadone non esercita effetti sui livelli plasmatici degli NNRTI. Nonostante il metadone non influenzi le concentrazioni degli IP, ad eccezione di quelli di amprenavir, che vengono ridotti del 30%, molti IP esercitano un effetto significativo sul metabolismo del metadone. Amprenavir/fosamprenavir, nelfinavir, lopinavir, ritonavir e tipranavir provocano un decremento talora importante dei livelli di metadone, tali da indurre teoricamente sintomatologia astinenziale. Non sono tuttavia pervenute segnalazioni a questo proposito nei trattati con nelfinavir, mentre nei trattati con amprenavir sono stati osservati quadri di lieve entità (35-36). Nell'associazione lopinavir/ritonavir, questo effetto è principalmente imputabile al lopinavir (37). mentre saquinavir può ridurre i livelli plasmatici di metadone quando potenziato con ritonavir. Non sono invece segnalate interazioni di rilievo con indinavir e atazanavir (38). Quanto agli inibitori della fusione, non sono disponibili dati sull'utilizzo concomitante di metadone e enfuvirtide, anche se interazioni sono da ritenersi improbabili considerando che enfuvirtide non sembra influenzare le concentrazioni di farmaci metabolizzati dal citocromo P450 CYP3A4 e CYP2D6 (39). Non sono per finire ancora disponibili informazioni sulle eventuali interazioni di metadone con nuove classi di farmaci antiretrovirali (inibitori della integrasi e antagonisti del CCR5).

Buprenorfina e HAART - La buprenorfina, un agonista parziale attivo sui recettori μ , è sempre più utilizzato nel trattamento sostitutivo della dipendenza da oppiacei per il ridotto rischio di depressione respiratoria e overdose (40). Finora sono limitate le informazioni disponibili in merito alle interazioni tra buprenorfina e farmaci antiretrovirali. Al contrario del metadone, la buprenorfina non sembra aumentare i livelli di zidovudina, né provocare modificazioni significative delle concentrazioni di antiretrovirali, come dimostrato dal fatto che l'utilizzo di buprenorfina non aumenta il rischio di fallimento virologico (41). L'analisi dei risultati ottenuti da una coorte francese di soggetti sieropositivi ha mostrato inoltre come il trattamento con buprenorfina fosse associato ad un'aumentata aderenza alla terapia antiretrovirale, ad un adeguato incremento della conta di linfociti CD4+ e ad una riduzione della viremia (42). E' stato tuttavia segnalato che la buprenorfina favorisce la comparsa di acidosi lattica da NRTI (43). Viceversa, non vi sono segnalazioni di tossicità o sindrome astinenziale per uso contemporaneo di farmaci antiretrovirali. Tra le più significative interazioni date dagli IP si segnala quella con ritonavir ed indinavir, che inibiscono il metabolismo della buprenorfina via CYP3A4, aumentandone potenzialmente l'attività (ritonavir>indinavir>saquinavir) (44). Non vengono tuttavia ritenuti necessari aggiustamenti posologici di buprenorfina nel caso di nelfinavir e lopinavir/ritonavir (45). Un recente studio segnala un incremento della concentrazione di buprenorfina e dei suoi metaboliti in seguito a somministrazione di atazanavir o atazanavir/ritonavir, per cui potrebbe risultare necessario diminuire la posologia della buprenorfina (46).

Gamma-Idrossibutirrato e HAART - Il γ -idrossibutirrato viene utilizzato in Italia come farmaco *anti-craving* negli alcolisti (Alcover). Viene eliminato principalmente per via respiratoria, ma subisce anche un metabolismo di primo passaggio a livello del citocromo P450. In letteratura è segnalato un solo caso di overdose da γ -idrossibutirrato a dosaggi terapeutici in corso di trattamento con ritonavir/saquinavir (15).

Disulfiram e HAART - Metabolizzato a livello epatico, ma non dal citocromo P450, il disulfiram presenta tuttavia una significativa interazione con l'enzima alcol-deidrogenasi per cui può provocare reazioni anche gravi con le formulazioni liquide dei farmaci antiretrovirali che contengono alcol (ritonavir, lopinavir/r).

Naltrexone e HAART - Come il disulfiram, anche il naltrexone non viene metabolizzato dal sistema del citocromo P450 e pertanto non presenta interazioni con i farmaci antiretrovirali (15).

La frequente comorbidità con disturbi di tipo psichiatrico nelle sopracitate categorie di pazienti può richiedere l'uso di farmaci anch'essi potenzialmente in grado di interferire con le terapie sostitutive o antiretrovirali. In particolare, le benzodiazepine come alprazolam, midazolam o triazolam, che sono i farmaci psicotropi maggiormente prescritti nei pazienti tossicodipendenti, possono dare interazione anche gravi poiché vengono anch'esse metabolizzate dal citocromo P450. Sono stati segnalati casi di sedazione severa e depressione respiratoria che ne rendono sconsigliabile l'utilizzo in pazienti che assumono la HAART (47). I disturbi psichiatrici, orientano anche nella scelta della terapia antiretrovirale, in particolare in merito all'opportunità dell'impiego di efavirenz (per i disturbi neurologici associati). Tale farmaco è da impiegare con cautela anche negli ex-tossicodipendenti, poiché questa categoria sembra subirne in maniera più importante rispetto ai tossicodipendenti attivi o in terapia sostitutiva gli effetti collaterali neuropsichiatrici. Vanno infine ricordate le possibili comorbidità con altre patologie infettive, quali le infezioni da virus epatitici, il cui trattamento impone un'attenta valutazione delle eventuali interazioni farmacologiche con le terapie sostitutive e antiretrovirali già in corso.

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

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

Legenda:

▲ interazioni metaboliche assenti o trascurabili

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

? interazioni non note e non prevedibili

Tabella 2 - Interazioni tra farmaci antiretrovirali e trattamenti sostitutivi per dipendenza da alcol/droga

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

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

Tabella 3 - Interazioni tra metadone e farmaci antiretrovirali

NRTI	
ZIDOVUDINA	I livelli plasmatici subiscono un incremento del 40%. Gli effetti collaterali di ZDV dovrebbero essere monitorati perché potrebbero essere più gravi che nei soggetti che non assumono metadone.
STAVUDINA	I livelli plasmatici sono diminuiti del 18%. Non sono stati descritti casi di aggiustamento della posologia.
DIDANOSINA	Non segnalate significative interazioni.
ABACAVIR	Ridotto del 34% il picco di concentrazione di ABC. Segnalato un incremento del 22% della clearance del metadone, per cui potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico del metadone.
TENOFOVIR	Non segnalate significative interazioni.
LAMIVUDINA	Non segnalate significative interazioni.
EMTRICITABINA	Non segnalate significative interazioni.
NNRTI	
NEVIRAPINA	I livelli plasmatici di NVP non subiscono modificazioni. Si verifica una significativa diminuzione (43%) dei livelli plasmatici di metadone. Spesso necessario aggiustamento della posologia del metadone per evitare sintomi astinenziali.
EFAVIRENZ	I livelli plasmatici di EFV non subiscono modificazioni. Si verifica una marcata riduzione dei livelli plasmatici di metadone (46%) per cui è sempre necessario un aggiustamento posologico del metadone. Se possibile clinicamente, non raccomandare l'associazione EFV+metadone.
IP	

INDINAVIR	Non segnalate significative interazioni.
RITONAVIR	I livelli plasmatici di RTV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione del 35-37% dei livelli plasmatici di metadone. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia del metadone.
SAQUINAVIR	Non interazioni significative se somministrato da solo. Quando associato a RTV si verifica una diminuzione del 20% dei livelli plasmatici di metadone.
NELFINAVIR	Raramente segnalato un decremento (non calcolabile) dei livelli plasmatici di metadone.
AMPRENAVIR	I livelli plasmatici di APV sono ridotti del 30%;non sono necessari aggiustamenti posologici. Si verifica un lieve decremento dei livelli plasmatici di metadone (13%); non sono necessari aggiustamenti posologici.
FOSAMPRENAVIR	Interazioni simili all'APV.
ATAZANAVIR	Non segnalate significative interazioni.
LOPINAVIR	I livelli plasmatici di LPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione del 53% dei livelli plasmatici di metadone. Spesso necessario un aggiustamento della posologia del metadone per evitare crisi d'astinenza.
TIPRANAVIR	I livelli plasmatici di TPV non subiscono modificazioni. Si verifica una diminuzione del 40-50% dei livelli plasmatici di metadone. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia del metadone.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO E NOTA

Non si è ritenuto di introdurre indicazioni su “Forza della raccomandazione e livelli di evidenza”.

1. Report on the global AIDS epidemic, “*At risk and neglected: four key populations*” , UNAIDS 2006; 5:114-119.
2. Seth C, Kalichman LC, Symbayi M et al. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: systematic review of empirical findings, Society of Prevention Research 2007.
3. Kalichman LC, Symbayi M, Cain D, Jooste S. Alcohol expectancies and risky drinking among men and women at high-risk for HIV infection in Cape Town South Africa. *Addict Behav.* 2007 Oct;32(10):2304-10.
4. Stall. The prevention of HIV infection associated with drug and alcohol use during sexual activity. 1988; New York Harrington Park Press.
5. Petry NM. Alcohol use in HIV patients: what we don't know may hurt us. 1999; *International Journal of STD and AIDS* 10(9):561-70.
6. Pezzotti P, Galai N, Vlahov D, Rezza G, Lyles CM, Astemborski J. Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: results from the ALIVE and ISS studies. *AIDS Link to Intravenous Experiences. Italian Seroconversion Study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999 Mar 1;20(3):275-82.
7. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system--a review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 Dec;22(9):1927-42.
8. Meyerhoff DJ. Effects of alcohol and HIV infection on the central nervous system. *Alcohol Res Health.* 2001;25(4):288-98.
9. Cook RT, Stapleton JT, Ballas ZK, Klinzman D. Effect of a single ethanol exposure on HIV replication in human lymphocytes. *J Investig Med* 1997;45:265-71.
10. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injection-drugs users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med,* 1994; 331(7):450-9-
11. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, et al. Barrier to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280(6): 547-9.
12. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA* 1998; 280(6): 544-6.

13. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 28(1): 47-58.
14. Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H, Saitz R, Samet JH. Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care*. 2007 Sep;19(8):1039-47
15. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS- Comitato Scientifico di Progetto del Centro Nazionale per la Prevenzione e il controllo delle malattie. *Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale. Ministero della Salute*. Seconda edizione, dicembre 2005.
16. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS*. 2000 Jan 28;14(2):151-5.
17. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, Hogg RS, Montaner JS. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Sep 15;84(2):188-94.
18. Sullivan LE, Barry D, Moore BA, Chawarski MC, Tetrault JM, Pantaloni MV, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S184-90.
19. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantaloni MV, Barry D, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat*. 2007 Oct 12.
20. Hartel DM, Schoenbaum EE. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep*. 1998 Jun;113 Suppl 1:107-15.
21. Lucas GM, Mullen BA, McCaul ME, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Adherence, drug use, and treatment failure in a methadone-clinic-based program of directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Aug;21(8):564-74.
22. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000 Jul 12;284(2):179-80.
23. Clarke S, Keenan E, Ryan M, Barry M, Mulcahy F. Directly observed antiretroviral therapy for injection drug users with HIV infection. *AIDS Read*. 2002 Jul;12(7):305-7, 312-6.
24. McCance-Katz EF, Gourevitch MN, Arnsten J et al. Modified directly observed therapy (MDOT) for injection drug users with HIV disease. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1595-97.
25. Galli M, Musicco M. Mortality of intravenous drug users living in Milan, Italy: role of HIV-1 infection. COMCAT Study Group. *AIDS*. 1994 Oct;8(10):1457-63.
26. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27:251.
27. Wynn GH, Kelly LC, Zapor MJ et al. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drug abuse. *Psychosomatics* 2005; 46: 79-87.
28. Romanelli F, Smith KM. Recreational use of sildenafil by HIV-positive and -negative homosexual/bisexual males. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):1024-30.
29. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med* 2000; 65:429-36.
30. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:241-8.
31. Schwartz EL, Brechpul AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic syndr* 1992; 5:612.
32. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict* 2001; 10: 296.
33. Clinical Protocol for the WHO European Regions. *HIV/AIDS treatment and care for injecting drug user*. World Health Organization 2007.

34. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1595-7.
35. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit* 2001; 23:553-5.
36. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P. et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interactions between methadone, LAAM and nelfinavir. *Am J Addict* 2004; 13: 163-80.
37. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GH, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 476-82.
38. Friedland GH, Andrews L, Argawala S et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in chronically treated subjects. *International Symposium HIV and Emerging Infectious disease*. June 2004. Toulon, France.
39. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(2):175-86.
40. The DHHS Panel on Antiretrovirals guidelines for Adult and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, December 2007.
41. Carrieri MP, Vlahov D, Dellamonica P et al. Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif 2000 Study Group. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 51-54.
42. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 Study Group. *AIDS* 2000; 14: 151-55.
43. Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C, Dastugue B, Peigue-Lafeuille H, Beytout J, Laurichesse H. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients. *Clin Chem*. 2003 Jul;49(7):1154-62.
44. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D et al. Inhibition of metadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 257-260.
45. McCance-Katz EF, , Moody DE, Smith PF, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S235-46.
46. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, Pade P, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Dec 1;91(2-3):269-78.
47. Barbarini G, Moriggia A, Grisorio B, Barbaro G. "HIV infection and its treatment in drug abusers" In: Barbaro C, Nava F, Barbarici G, Lucchini A. *Management of medical disorders associated with drug abuse and addiction* 2007; 118.

INFEZIONE DA HIV E CONDIZIONE DI DETENZIONE

INTRODUZIONE

Un'elevata diffusione della malattia da HIV e delle altre infezioni virali croniche correlate alle particolari tipologie socio-comportamentali maggiormente rappresentate fra le persone detenute, viene costantemente segnalata nelle comunità penitenziarie di tutti i paesi del mondo occidentale [1, 2, 3].

Coloro che in questo ambito vengono a conoscenza della propria condizione di sieropositività per HIV, ovvero già conoscendola la comunicano al personale sanitario, possono incontrare oggettive difficoltà a causa della sovrapposizione al problema medico di numerosi fattori negativi di tipo ambientale, sociale ed organizzativo [4]. Alcuni di questi fattori sono fortemente radicati nelle strutture penitenziarie ed in molti casi appaiono necessari e finalizzati al raggiungimento del fine primario della custodia dei detenuti e della sicurezza sociale, come avviene per i trasferimenti improvvisi in altri Istituti per motivi di giustizia, disciplinari o di sfollamento. Altri fattori appaiono insiti nell'ambiente delle comunità carcerarie e quindi difficilmente rimuovibili, quali l'impossibilità al mantenimento della riservatezza sia sulle proprie condizioni di salute che sui normali atti della propria vita quotidiana. Gli aspetti organizzativi sanitari, invece, potrebbero essere migliorati con interventi e disposizioni normative mirate ed appositamente dimensionate alla realtà penitenziaria.

La situazione appare difficile, se si considera la composizione della popolazione detenuta costituita in gran parte da persone tossicodipendenti per via iniettiva, da stranieri spesso senza permesso di soggiorno, da alcolisti, da persone con problematiche di tipo psichico, ma anche da persone omosessuali e bisessuali.

Molti dei detenuti sono già affetti da patologie infettive al loro ingresso in carcere. Non si deve però sottovalutare la possibilità che fattori quali il sovraffollamento, l'inadeguatezza delle strutture che non sempre permettono l'osservanza delle norme igienico sanitarie, unitamente ad una carenza di politiche sanitarie realmente efficaci, possono determinare un'amplificazione delle infezioni.

Nonostante l'emergenza AIDS abbia profondamente modificato l'organizzazione sanitaria penitenziaria nel corso degli ultimi venti anni [5, 6] le patologie virali croniche, le malattie infettive emergenti, riemergenti e d'importazione rappresentano oggi problemi pressanti per la medicina delle comunità chiuse penitenziarie [7].

E' necessario sottolineare, inoltre, che spesso nel paziente detenuto come reazione di difesa all'ambiente ostile può sussistere una ridotta percezione della malattia, ovvero la negazione della stessa, con una bassa accettazione delle eventuali procedure diagnostiche e terapeutiche.

A tutto ciò consegue che la gestione clinica dei detenuti sieropositivi per HIV e l'organizzazione della sanità penitenziaria per quanto riguarda gli aspetti a questa correlati, risultano essere problematiche estremamente più complesse rispetto a quanto avviene nelle strutture sanitarie esterne.

Per rendere l'assistenza sanitaria ai detenuti HIV sieropositivi omogenea con quella garantita in libertà, aderendo incondizionatamente al principio della pari opportunità diagnostica e terapeutica, è necessario garantire risorse specifiche dedicate sia in termini di personale che diagnostiche e farmacologiche e sviluppare programmi sanitari basati sulla conoscenza della reale dimensione dei problemi.

EPIDEMIOLOGIA

I dati del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Ministero della Giustizia (D.A.P.), indicano che nei 207 Istituti del Sistema Penitenziario Italiano erano presenti, al 30/12/2006 39.005 detenuti ma al 30/09/2007 il numero dei presenti era già risalito a 47.129, rispetto ad una capienza ufficiale di 43.093. Nel corso del 2006 il numero complessivo dei presenti è stato di 150.237 e quello dei nuovi ingressi è stato di 90.714. Il numero dei detenuti che si sottopongono all'esame varia in maniera considerevole sia in ambito regionale che locale; nelle regioni del nord Italia il tasso di esecuzione risulta del 47,7%, in quelle del centro del 24,1% e in quelle del sud ed insulari è del 32,0%; la variazione esistente tra le diverse regioni appare molto ampia, essendo compresa tra un minimo del 16,6% dell'Abruzzo, ed il 74,4% del Piemonte, e con realtà locali ancora più disomogenee, quali il 5,5% di Palermo, ed il 100% di Lecce [8].

Nei rilevamenti puntuali eseguiti semestralmente dal D.A.P., la percentuale di positività per HIV su tutti i residenti è andata diminuendo da un valore pari al 9,7% riscontrato il 31/12/1990 al 2,5% del 31/12/2006; parallelamente, la prevalenza di positività per HIV nei detenuti tossicodipendenti per via e.v., è passata dal 32,6% all'8,1%, ma nello stesso periodo la proporzione dei test sierologici per HIV eseguiti sul totale dei detenuti è andata costantemente diminuendo dal 49,4% del 1991 al 28,4% attuale [8]. Questi dati appaiono oggettivamente sottostimati rispetto a quelli dai Servizi territoriali per le tossicodipendenze (SER.T.) [9, 10] per la limitata esecuzione dei test di screening. In particolare, l'auto-selezione dei detenuti nei confronti del test sierologico HIV non esclude la possibilità che si verifichino distorsioni nei dati di prevalenza [5].

Uno studio sier-epidemiologico condotto in collaborazione tra il D.A.P., l'Istituto Superiore di Sanità, le Università di Sassari e Roma "Tor Vergata", ha raccolto, dopo consenso informato, i dati anagrafici, anamnestici e clinici dai diari clinici di 1.620 detenuti presenti in 14 istituti penitenziari rappresentativi del 14,6% della popolazione detenuta nazionale. Il tasso di esecuzione del test di screening HIV (82,4%) è risultato decisamente superiore a quello riportato nelle statistiche ufficiali del D.A.P. (37,7%), con una sieroprevalenza per anti-HIV del 7,5% rispetto al 2,2% conosciuto [11]. Questi dati suggeriscono che in tale ambito l'incremento dell'offerta e dell'esecuzione dei test sierologici porta all'emersione del dato sommerso ed indica come la popolazione sieropositiva giornalmente detenuta negli Istituti penitenziari italiani possa essere attualmente stimata tra le 3 e le 4.000 unità.

Dai dati del D.A.P., i detenuti con diagnosi di AIDS conclamata sono aumentati da 1,6% dei sieropositivi conosciuti del 31/12/1990, al 11,9% del 31/12/2001, per poi ridiscendere fino al 6,4% rilevato al 31/12/2006 [8]. Queste variazioni si sono manifestate in conseguenza di modifiche apportate dal Legislatore nel corso degli anni alla normativa sulle condizioni di incompatibilità alla detenzione per motivi di salute, per la quale era inizialmente prevista l'automatica liberazione per tutti i pazienti anti-HIV+ con cellule CD4+ inferiori a 100 cellule/ μ L [12].

I nuovi casi di AIDS notificati al Centro Operativo AIDS (C.O.A.) dell'Istituto Superiore di Sanità sono invece diminuiti da 280 (1993) a 66 (2006), con un rapporto stabile, intorno al 7-8%, rispetto ai sieropositivi noti [11].

La popolazione straniera non sembra particolarmente interessata dall'infezione da HIV; i dati ufficiali del D.A.P. indicano che sui 13.931 stranieri detenuti alla data del 31/12/2006, il test di screening HIV era stato eseguito nel 62,1% dei casi con una sieroprevalenza del 3,9% [8].

Abbiamo già avuto modo di sottolineare come la diffusione della infezione da HIV sia dovuta in larga parte alle caratteristiche della popolazione carceraria, che comunque riflette la prevalenza di infezione negli stessi gruppi di popolazione al di fuori del carcere. A questo proposito, i correlati di infezione più comuni consistono nelle pratiche iniettive e sessuali e c'è accordo fra gli esperti nel considerare l'elevata prevalenza di infezione da HIV nei diversi istituti penitenziari un'espressione della diffusione di HIV nella comunità esterna e non un derivato della condizione di detenzione. Infatti, sebbene ci sia evidenza di trasmissione o di piccoli *outbreak* di infezioni quali HIV o HBV in ambiente carcerario [14, 15], si ritiene che la bassa incidenza di sieroconversioni non sia in grado di modificare significativamente la prevalenza attesa nell'area geografica e popolazione di appartenenza dei detenuti stessi. Al riguardo uno studio britannico longitudinale, ha mostrato un'incidenza di nuove infezioni da HIV pari a 0,41% per anno di prigione [16].

Per riassumere quanto sopra esposto, sebbene i rapporti sessuali, i tatuaggi e gli scambi di siringhe siano pratiche non infrequenti in ambito penitenziario e per questo motivo sarebbe importante avviare seri programmi di prevenzione e di riduzione del danno all'interno delle strutture penitenziarie, così come avviene negli altri paesi europei, i tassi di nuove infezioni virali appaiono contenuti, tanto che il rischio di infezione risulta maggiore in coloro che hanno passato più tempo nella comunità esterna rispetto ai detenuti continuativamente reclusi. Quindi, nonostante il rischio di infezione nei tossicodipendenti tenda ad aumentare in misura proporzionale al numero delle carcerazioni, la probabilità di infettarsi non sarebbe correlata ai singoli eventi detentivi quanto ai comportamenti ad alto rischio adottati nei periodi di libertà [17]. L'elevato numero di detenzioni, quindi, sarebbe un marcatore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV. E' importante sottolineare, a questo proposito, anche l'effetto opposto, ovverosia la possibilità che detenuti infetti trasmettano l'infezione a persone che vivono al di fuori del carcere: è stato infatti osservato un aumento del rischio di infezione nelle *partner* sessuali di persone con storia di carcerazione [18, 19].

L'ambito penitenziario, peraltro, appare estremamente peculiare per quanto riguarda la diffusione di altre infezioni, in particolare quando queste si sovrappongono a quella da HIV.

Per quanto concerne i *virus epatitici a trasmissione parenterale o sessuale*, la prevalenza attesa in ambito penitenziario è sicuramente elevata, a causa delle tipologie comportamentali di ampie fasce di detenuti. Queste infezioni assumono ulteriore rilevanza quando vanno ad associarsi a quella da HIV. Non sono attualmente disponibili dati ufficiali nazionali sulla prevalenza di infezione da HBV o HCV nei penitenziari italiani, ma i dati di letteratura riferiti ad altri paesi occidentali indicano un'elevata diffusione di HCV soprattutto fra i tossicodipendenti, con prevalenze di positività per marcatori di HBV superiori a quelle riscontrate nell'ambiente esterno [17]. I risultati ottenuti nell'ambito del già citato studio sieroepidemiologico in 14 Istituti penitenziari italiani, hanno indicato che nei 1.620 detenuti esaminati il tasso di esecuzione dei test per HBV e HCV è stato rispettivamente del 56,2% e del 56,9%; la sieroprevalenza è stata del 8,6% per HBsAg, del 26% per HBsAb, e del 37,9% per anti-HCV. Il fattore di rischio tossicodipendenza e.v. era presente nel 42,3% dei detenuti HBsAg+ e nel 73,9% di quelli anti-HCV+. Gli stranieri sono risultati HBsAg+ nel 5,8% dei testati (positivi nel 18,9% per HbcAb) e anti-HCV+ nel 16,9% [11]. La coinfezione HIV/HCV viene riportata nel 58,6% dei pazienti detenuti conosciuti anti-HIV positivi, mentre il tasso di prevalenza HBsAg positivi è del 10,2% [20]. La circolazione del virus dell'epatite A, invece, non è stata fino ad oggi verificata all'interno delle comunità penitenziarie italiane,

neanche come segnalazione di singoli *cluster* epidemici; la conoscenza dei tassi di prevalenza intramurari di HAV potrebbe fornire informazioni utili sul grado di igienizzazione delle strutture penitenziarie. Questo tipo di conoscenze potrebbero permettere l'effettuazione di campagne vaccinali per l'epatite A e per l'epatite B che risulterebbero strategiche all'interno delle strutture penitenziarie. L'elevata potenziale contagiosità all'interno delle comunità chiuse residenziali, insieme al costante incremento di detenuti stranieri, ha indotto l'Amministrazione Penitenziaria ad una verifica della diffusione di *Mycobacterium tuberculosis*. Uno studio condotto dall'Ufficio Sanità del Dipartimento della Amministrazione Penitenziaria (D.A.P.) negli anni 1998-1999 ha permesso l'esecuzione della intradermoreazione secondo Mantoux con PPD 1 U.I. sul 20,4% dei 184.702 nuovi giunti nel Sistema Penitenziario Italiano nel periodo. La cutiprevalenza rilevata è stata del 24,1%, rispetto ad un dato nazionale generale contenuto entro il 3-4% [21].

Nella popolazione detenuta femminile la diffusione di *Malattie Sessualmente Trasmesse (MST)* appare superiore a quanto rilevabile nella popolazione generale [18]. Anche nella popolazione maschile, sia per i comportamenti adottati durante la libertà che per l'eventuale attività omosessuale occasionale durante la carcerazione, il rischio di MST può essere elevato, ma non si dispone di dati che consentano di formulare stime del fenomeno.

COUNSELLING

Il detenuto sieropositivo per HIV è generalmente un individuo che somma al profondo malessere, dato dalla propria condizione di detenuto, la paura della malattia potenzialmente mortale e infettiva, l'etichetta della diversità. Si tratta di persone particolarmente fragili, anche se a volte assumono atteggiamenti aggressivi, con grandi incertezze e notevoli difficoltà nel programmare il proprio futuro anche a breve termine, e rese ancora più insicure da rapporti difficili con le istituzioni, a cominciare da quelle sanitarie e da quelle giudiziarie.

L'informazione sanitaria ed il counselling di un soggetto detenuto sieropositivo e spesso tossicodipendente, deve fondarsi quindi su operatori formati e motivati.

Per il detenuto HIV sieropositivo è necessario un intervento di *counselling* approfondito, reiterato nel tempo e mirato alle condizioni di ogni singolo, che è competenza dello specialista infettivologo, con l'integrazione in sua assenza e se necessario del medico incaricato penitenziario [22]. Nella pratica è consigliabile articolare l'intervento finalizzandolo a:

- Guadagnare l'attenzione del paziente con argomentazioni tecniche che trovino però un rapido riscontro nella sua realtà quotidiana, quali i rapporti sessuali, le possibili vie attraverso le quali potrebbe essersi trasmessa l'infezione, se tossicodipendente i tipi di stupefacenti utilizzati con le vie di somministrazione e le tecniche di preparazione e di taglio. La naturalezza della discussione, senza colpevolizzare e ponendosi esclusivamente nella posizione di chi ha molte informazioni da fornire, la capacità di adeguare il proprio linguaggio alle caratteristiche dell'individuo, sono tutti elementi di grande ausilio in questa prima fase di contatto con il nuovo paziente.
- Spiegare con precisione e con la massima semplicità e comprensibilità l'evoluzione della malattia, in particolare gli eventi biologici che sono stati dimostrati avvenire nel periodo asintomatico, nonché cosa è cambiato oggi nella gestione medica della malattia grazie alle terapie antiretrovirali disponibili, dove queste agiscono e quali vantaggi garantiscono.
- Cercare di rimuovere il rifiuto da molti opposto verso la malattia e, soprattutto, verso le terapie. Su questo aspetto l'ambiente penitenziario gioca un ruolo fondamentale; per molti detenuti

l'assumere i farmaci antiretrovirali significa rendere visibile ai propri compagni, che possono assistere alla distribuzione dei farmaci, la propria condizione di sieropositività; per altri l'assunzione della terapia è il doloroso momento in cui gli viene ricordato di essere malato. E' fondamentale riuscire a far comprendere che il silenzio clinico dell'infezione non corrisponde assolutamente ad una inattività della stessa. Se si riesce a far comprendere la dinamica della malattia e se si riesce a creare le condizioni per una buona compliance alla cura allora sarà possibile effettuare sia controlli seriali che ottenere l'aderenza alle terapie.

- Garantire il rispetto delle regole stabilite ed evitare di fare promesse che non possono essere mantenute; in questa fase è necessario essere equilibrati perché la credibilità e l'autorevolezza dell'operatore devono mantenersi nel tempo affinché l'intervento mantenga la sua efficacia. Il "contratto" di reciproca fiducia che si stipula con il paziente/detenuto non può che contenere solo garanzie di assistenza, mai vantaggi ambientali rispetto agli altri compagni che risultino incomprensibili alla comunità.
- Mantenere sullo stesso livello il rapporto stabilito per tutto il periodo in cui il paziente rimane detenuto, gettando le basi perché possa proseguire al termine della pena presso il centro specialistico di riferimento della zona.
- Favorire, utilizzando la crescita del rapporto medico-paziente, l'accettazione e il rapporto con gli altri operatori penitenziari con cui interagisce il paziente-detenuto.

In ultima analisi, è possibile affermare che il counselling ai detenuti con infezione da HIV deve avere come obiettivo primario ed esplicito l'informazione ragionata delle fasi della malattia, fino alla sua consapevole accettazione ed alla formazione di una coscienza realistica e responsabile del problema.

Per i detenuti HIV negativi dovrebbero essere organizzati interventi d'informazione nei singoli istituti penitenziari orientati ad una informazione completa sull'infezione da HIV/AIDS e sulle altre malattie trasmissibili e, in particolare, sul rischio della convivenza intramuraria e di alcuni comportamenti quali l'omosessualità, l'utilizzo e lo scambio di siringhe usate, e i tatuaggi. In tutti i casi, una giusta attenzione deve essere posta nell'uso di un linguaggio che risulti semplice, appropriato e comprensibile, adeguato alla tipologia degli interlocutori in modo che venga favorita la corretta trasmissione dei messaggi.

L'impiego di mediatori culturali appare auspicabile per il *counselling* rivolto ai detenuti stranieri. In alternativa, nelle situazioni sicuramente molto frequenti di carenza di risorse per l'impiego dei mediatori, è auspicabile la formazione specifica di detenuti stranieri, con pena residua di medio-lungo termine, in modo da essere utilizzati da "mediatori interni tra pari" per i nuovi detenuti stranieri con difficoltà di lingua; tale metodologia si è già dimostrata vincente in un progetto di Formazione Educazione sanitaria volto ad implementare l'offerta del test di screening HIV negli Istituti Penitenziari Italiani [23].

DIAGNOSI

Gli aspetti diagnostici e clinici dei pazienti HIV sieropositivi, ovviamente, non differiscono nelle comunità chiuse penitenziarie da quanto avviene nei centri di riferimento esterni. Insieme alla già ricordata maggiore sensibilità necessaria nel rapporto medico-paziente ed alla corretta attuazione di un counselling specifico e reiterato nel tempo, una maggiore attenzione deve però essere posta sul decorso di altre infezioni spesso concomitanti ad HIV [24]. In questo senso, un aspetto determinante

per il controllo delle infezioni ed in particolare di HIV nell'ambito penitenziario, assume l'offerta e l'esecuzione degli screening d'ingresso del detenuto in carcere. Ad oggi, una offerta convincente dei test appare sostenuta in modo disomogeneo e solo in alcune realtà.

Appare indispensabile implementare drasticamente l'offerta del test di screening per HIV il cui livello di esecuzione, per produrre risultati veritieri, deve essere portato ad oltre l'80% dei nuovi ingressi, indipendentemente dagli eventuali comportamenti a rischio agiti dal detenuto. L'offerta del test, che è obbligo anche etico del Medici Incaricati e S.I.A.S. (Servizio Integrativo di Assistenza Sanitaria), deve essere opportunamente fatta ed eventualmente reiterata al singolo detenuto dopo un periodo di tempo sufficientemente lungo a fargli superare il trauma da ingresso. Contestualmente, appare egualmente necessaria l'acquisizione delle informazioni basali sulle co-infezioni con HBV, HCV, Tuberculosis, Lue.

Al completamento della caratterizzazione sierologica basale del singolo paziente, mantenendo costante il flusso informativo proprio di un counselling specifico ben strutturato, si entra nella fase di caratterizzazione specialistica del paziente detenuto risultato HIV sieropositivo con o senza ulteriori co-infezioni.

Il percorso diagnostico intramoenia non richiede provvedimenti aggiuntivi rispetto a quello seguito negli ambulatori delle U.O. territoriali di Malattie Infettive. Conoscendo i dati epidemiologici sulle infezioni in tale contesto, sarà necessaria la ricerca particolarmente accurata delle possibili co-infezioni con i virus epatitici, con il bacillo di Koch e con la Sifilide, in quanto il decorso clinico della malattia da HIV può variare ed accelerare anche drasticamente in presenza di una di queste e la gestione del paziente coinfecto diviene sicuramente più problematica rispetto a quella del paziente con la sola infezione da HIV.

Il controllo periodico dei parametri immunitari, segnatamente dei Linfociti T CD4+, consente generalmente di attrarre l'attenzione dei pazienti anche più disinteressati alla propria malattia, soprattutto se in costante decremento. Se questo tipo di finalità si aggiunge a quella clinica del monitoraggio dell'attività citolitica virale, appare condivisibile la riduzione degli intervalli temporali tra le diverse richieste di esecuzione di tali esami. Il monitoraggio della viremia HIV appare, invece, di esclusivo ausilio clinico, in particolare in corso di terapia antiretrovirale.

Poiché in tale ambiente sono frequenti gli abusi di sostanze tossiche, che possono andare dall'alcol agli psicofarmaci, ma anche agli stupefacenti quando superano i filtri di controllo, finanche all'inalazione di gas butano, sarà sempre opportuno inserire nella diagnostica di controllo dei pazienti in terapia anche lo stretto monitoraggio dei parametri emocromocitometrici, epatici, pancreatici e renali. In ambiente penitenziario, infatti, la proporzione di eventi avversi risulta anche doppia o tripla rispetto all'esterno e non è stato infrequente in passato l'interruzione di schedule terapeutiche anti-HIV per intolleranze causate dalla tossicità incrociata di un farmaco antiretrovirale con una sostanza dell'abuso.

GESTIONE

La diffusione dell'infezione da HIV in ambito carcerario costituisce ancora oggi un problema critico di sanità pubblica, di cui sia il Sistema Penitenziario che il Servizio Sanitario Nazionale devono farsi carico, ciascuno per la parte di competenza.

In particolare, il trasferimento delle competenze gestionali sulla sanità in carcere dal Ministero della Giustizia al Ministero della Salute sancito nell'ambito della Legge Finanziaria per l'anno 2008 [25], a completamento del processo di riordino della medicina penitenziaria avviato nel 1999 [26], segna

un cambiamento epocale anche per il management dei pazienti detenuti anti-HIV positivi. *Infatti, con il trasferimento delle responsabilità all'ambito regionale, dovranno essere promosse una serie di azioni volte a superare i principali problemi e le attuali disomogeneità nella assistenza e cura della persona sieropositiva. Nello specifico, l'assistenza dei detenuti con infezione da HIV deve essere guidata dalle Unità Operative di malattie infettive del territorio dove insiste ogni singolo Istituto Penitenziario, salvaguardando e valorizzando contestualmente le competenze e le professionalità infettivologiche già operanti in tale ambito; parallelamente, dovrà essere garantita omogeneamente in tutte le strutture di pena la costante fornitura dei farmaci antiretrovirali utilizzati nella terapia anti-HIV/AIDS, di cui fino ad oggi solo alcune Regioni si sono fatte carico.*

Un obiettivo perseguibile appare la gestione del detenuto sieropositivo per HIV non più da parte di un singolo, ma da un'equipe di professionisti medici ed infermieri penitenziari. Fra questi saranno compresi sia coloro che assumono quotidianamente la responsabilità clinica del singolo paziente detenuto, quali Dirigenti Sanitari, Medici Incaricati, Medici S.I.A.S., sia coloro che con la loro competenza e professionalità specifica sono chiamati a sviluppare il ragionamento clinico e a disegnare percorsi diagnostici e terapeutici in compatibili con le linee guida internazionali, quali i Consulenti Specialisti.

I medici che svolgono la loro attività professionale all'interno degli Istituti Penitenziari in posizione apicale, quali i Dirigenti Sanitari di ruolo, ovvero i Medici Incaricati facenti le funzioni dirigenziali, sono i responsabili attivi del controllo e della prevenzione in ogni singola comunità e devono, quindi, poter disporre di spazi di aggiornamento specifico per ogni aspetto inerente la loro attività professionale intramuraria, volti alla conoscenza e all'applicazione di tutte le strategie informative, preventive e diagnostiche necessarie al contenimento della diffusione delle malattie infettive in ambito penitenziario. In tal modo, tali figure potranno successivamente essere coinvolte sia nell'educazione sanitaria dei detenuti sani, che nella formazione delle altre figure professionali presenti nel medesimo ambito, quali gli altri medici incaricati e S.I.A.S., gli infermieri, gli Agenti di Polizia Penitenziaria, gli Educatori ed i Volontari a qualsiasi titolo utilizzati.

TRATTAMENTO

La disponibilità di tutti i farmaci antiretrovirali necessari per l'effettuazione della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) deve essere assicurata in tutti gli istituti penitenziari Italiani dall'Amministrazione competente.

La terapia anti-HIV ha rappresentato e rappresenta un punto critico della sanità penitenziaria; ai problemi di approvvigionamento dei farmaci, infatti, si sono sovrapposti da sempre numerosi fattori ostativi, quali i numerosi trasferimenti da istituto a istituto per motivi di giustizia ovvero disciplinari, la disomogeneità nella qualità dell'informazione associata all'offerta terapeutica, la non completa disponibilità degli esami di laboratorio utili al monitoraggio clinico, le carenze di personale infermieristico e di polizia penitenziaria, le conflittualità interne ad ogni comunità chiusa, l'atteggiamento dei singoli detenuti fino alla negazione della malattia. Uno studio condotto in era pre-HAART, suggeriva che il declino delle cellule CD4+ avvenisse più rapidamente nei pazienti detenuti rispetto a quelli liberi, attribuendone la causa allo stress da carcerazione [27].

La disponibilità della HAART ha oggi condotto ad una drastica riduzione delle nuove diagnosi di AIDS in carcere e delle morti correlate, sia in Italia, che in nord America. Nonostante questo, l'assunzione delle terapie antiretrovirali sembrerebbe ancora oggi più bassa nei pazienti detenuti rispetto a quelli liberi, anche se uno studio sulla circolazione di ceppi HIV resistenti in detenuti "naive" per farmaci antivirali ha dimostrato una prevalenza di mutazioni equivalente a quella

rilevabile in pazienti liberi della stessa area geografica [28]. Sicuramente l'offerta della terapia in base alle linee guida non deve essere inferiore a quanto avviene in libertà.

A questo proposito, un rilevamento puntuale condotto dal D.A.P. al 30 Giugno 2005 ha evidenziato in 189 dei 207 Istituti Penitenziari Italiani, in cui a quella data erano ristretti 51.408 detenuti, una assunzione di farmaci anti-HIV in 831 pazienti, equivalenti al 56,3% dei 1.477 detenuti conosciuti come HIV sieropositivi; fra i pazienti in terapia 736 (88,6%) risultava praticare uno schema altamente attivo con 3 o più farmaci antiretrovirali.

Per mantenere nel tempo la soppressione della replicazione di HIV, sono necessari livelli di aderenza agli schemi terapeutici prescritti superiori al 95%. Nelle comunità chiuse residenziali, in particolare quelle penitenziarie, è possibile un reale controllo dell'assunzione delle terapie; un approccio terapeutico di sicurezza dovrebbe basarsi sulla diretta osservazione dell'assunzione delle pillole. Numerose segnalazioni, eseguite sia in Italia [29] che negli Stati Uniti [30], hanno inequivocabilmente dimostrato il significativo vantaggio della terapia direttamente osservata (DOT) rispetto alle schedule di auto-somministrazione.

I dati della letteratura indicano che, sia con controlli intramurari che con controlli liberi attendibili, l'aumento della soppressione della replica di HIV è di circa il 20% con la DOT, pertanto appare raccomandabile una sua eventuale introduzione all'interno del Sistema penitenziario italiano, pur necessitando di valutazione sia di ordine sanitario che di natura giuridica.

L'applicazione in ogni Istituto di questa strategia, mediante registrazione su apposite schede delle eventuali mancate assunzioni e della relativa motivazione, permetterà il raggiungimento della massima efficacia terapeutica, il controllo della diffusione dei ceppi di HIV resistenti, il completo sfruttamento delle risorse destinate alla acquisizione dei farmaci antivirali.

Anche se nell'ordinamento penitenziario italiano è da alcuni anni prevista la possibilità, offrendo ogni garanzia di legge ai detenuti, di utilizzare in tale ambito farmaci sperimentali, non risultano fino ad oggi avviati studi specifici sui detenuti, pur ritenendo necessario stabilire regole specifiche; la normativa, peraltro, garantisce la possibilità di introdurre ed utilizzare nei singoli istituti farmaci antiretrovirali non ancora commercializzati disponibili nei centri specialistici esterni all'interno di programmi di accessi allargati. Tale opportunità appare fondamentale sia per i pazienti che vengono arrestati durante una terapia basata sull'utilizzo di tali farmaci, garantendo loro in tal modo la possibilità della prosecuzione in carcere, sia per i pazienti già detenuti che risultassero plurifalliti e multiresistenti alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

INCOMPATIBILITÀ (DIVIETO DI CUSTODIA CAUTELARE IN CARCERE: LEGGE N. 222 DEL 14/07/1993 E SUCCESSIVE MODIFICAZIONI)

Nei primi anni novanta, a causa dell'allora ineluttabile evoluzione della malattia, delle scarse conoscenze epidemiologiche e di un pregiudizio della salute per tutta la popolazione detenuta, costituito dal permanere in carcere dei malati di AIDS, veniva varato il decreto legge 14 maggio 1993 n. 139, convertito nella legge n. 222 del 14/07/93 che disponeva, con un automatismo che non ammetteva eccezioni, il divieto della custodia cautelare in carcere (art. 286 bis C.P.P) e il differimento obbligatorio della pena detentiva (art. 146 C.P.).

Dopo una serie di pronunce con cui la Corte Costituzionale aveva dichiarato infondate le richieste di incostituzionalità, mediante le sentenze n. 438 e 439 del 19 ottobre 1995 pubblicate sulla G.U. della Repubblica del 25 ottobre 1995, e prima ancora dell'introduzione in Italia della HAART, la Corte Costituzionale dichiarò l'incostituzionalità dell'art. 146, primo comma numero 3 del codice

penale, aggiunto all'art. 2 del D.L. 14 maggio 1993, n. 139 (differimento della pena per soggetti affetti da AIDS conclamato) e dell'art. 286 bis, primo comma del codice di procedura penale (divieto di custodia cautelare nei confronti di oggetti affetti da AIDS conclamata anche quando sussistono esigenze cautelari di eccezionale rilevanza), affidando alla autorità giudiziaria competente l'accertamento caso per caso, delle condizioni di incompatibilità delle condizioni di salute.

In particolare, con le successive correzioni apportate dalla Legge 231/99, in base all'art. 146 del codice penale, il "*rinvio obbligatorio dell'esecuzione della pena*" avviene quando il condannato è affetto da:

- A.I.D.S. conclamata, grave deficienza immunitaria (CD4 stabilmente pari o < a 200 cellule/ μ L in due successive determinazioni), Indice di Karnofsky pari o < 50 (le definizioni di AIDS conclamata e di grave deficienza immunitaria vengono stabilite per Decreto Ministeriale);
- altra malattia particolarmente grave per effetto della quale le sue condizioni di salute risultano incompatibili con lo stato di detenzione.

Il medico penitenziario o della ASL deve chiedere alla Direzione dell'Istituto Penitenziario di segnalare il caso all'autorità giudiziaria competente (G.i.p., Magistrato di Sorveglianza) affinché la stessa sia posta nelle condizioni di poter decidere in modo conforme a quanto stabilito dalla vigente normativa. Tale richiesta può essere avanzata dalla stessa persona detenuta tramite sanitari e legali di fiducia. In particolare è bene ricordare che l'incompatibilità si verifica quando la persona è in una fase della malattia così avanzata da non rispondere più, secondo le certificazioni del Servizio sanitario penitenziario o esterno, ai trattamenti terapeutici praticabili in carcere.

Per gli imputati l'art 275 comma 4 bis e 4 ter c.p.p. (commi inseriti dall'art. 1, della citata legge 12 luglio 1999, n 231) dispone che *non può essere disposta né mantenuta la custodia cautelare in carcere ...se trattasi di persona affetta da AIDS conclamata o da grave deficienza immunitaria accertate ai sensi dell'art 286 bis ovvero da altra malattia particolarmente grave, per effetto della quale le sue condizioni di salute risultano incompatibili con lo stato di detenzione.....* Nell'ipotesi in cui sussistono esigenze cautelari di eccezionale rilevanza e la custodia cautelare in istituto penitenziario potrebbe porre in pericolo la salute del soggetto affetto da AIDS conclamata o da grave deficienza immunitaria, l'Autorità Giudiziaria può disporre che la misura degli arresti domiciliari venga eseguita *presso le unità operative di malattia infettive ospedaliere ed universitarie o altre unità operative prevalentemente impegnate secondo i piani regionali nell'assistenza ai casi di AIDS, ovvero presso una residenza collettiva o casa alloggio ...*di cui all'art. 1 legge 135/1990.

Nella Gazzetta Ufficiale n 104 del 06 05 1996 veniva poi pubblicato il Decreto datato 22 04 1996, degli allora Ministero della Sanità e Ministero di Grazia e Giustizia, contenente un primo elenco distinto per Regione, degli Ospedali presso i quali devono essere avviati i detenuti e gli internati affetti da HIV per i quali la competente Autorità abbia disposto il piantonamento.

Il giudice può inoltre, in caso di delitti previsti dall'art. 380 commessi dopo l'applicazione delle misure di cui ai commi 4 bis e 4 ter, disporre che l'imputato venga condotto in una delle strutture sanitarie penitenziarie destinate al ricovero di pazienti affetti da AIDS (comma 4 quater).

Con le citate sentenze n. 438 e n. 439 del 1995 la Corte Costituzionale infatti aveva anche posto in carico all'Amministrazione Penitenziaria l'onere di adeguare, in collaborazione con il S.S.N., le proprie strutture sanitarie al fine di renderle rispondenti alle esigenze poste dalla malattia da HIV.

A tal proposito la Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento provvedeva già con apposita circolare del gennaio 1996 ad individuare all'interno di grandi complessi penitenziari, sedi di Centro Clinico, strutture sanitarie adeguate alle fasi di acuzie post acuzie della malattia.

Con successiva circolare n. 59000178 del 4 febbraio 2000 venivano poi individuati le due attuali tipologie di reparto per detenuti affetti da HIV:

- reparti di primo livello per le esigenze diagnostiche e terapeutiche delle fasi di acuzie e post-acuzie della malattia, attivi presso il Centro Clinico di Genova Marassi, di Milano Opera, di Napoli Secondigliano e nell'Istituto Penitenziario di Roma Rebibbia N.C per complessivi 126 posti letto;
- reparti di livello intermedio (C.C. di Massa, C.C. di Modena, C.C. di Messina, C.C. di Palermo Pagliarelli, C.C. di Roma "Regina Coeli", C.C. di Sassari, C.C. di Taranto, per complessivi 70 posti letto) per le persone detenute affette da HIV e sindromi correlate in condizioni cliniche non particolarmente gravi, ma che comunque necessitano di un'assistenza sanitaria diversa da quella assicurata in una sezione di istituto di pena ordinaria.

E' necessario ricordare che *"la custodia cautelare in carcere non può comunque essere disposta o mantenuta quando la malattia si trova in una fase così avanzata da non rispondere più secondo le certificazioni del servizio sanitario penitenziario o esterno, ai trattamenti disponibili e alle terapie curative"* (comma 4 quinquies)

Con l'art. 47 quater legge 354/ 1975, eludendo il limite di quattro anni e favorendo un percorso di cura e di riabilitazione esclusivo per le persone affette da AIDS conclamata, il legislatore sembra in qualche modo incentivare un processo di recupero per la sola infezione da HIV, mentre nulla viene stabilito per altri tipi di patologie o infezioni gravi diffuse nei penitenziari italiani come l' HCV e l'HBV.

Per accedere alle misure alternative il legislatore pone due condizioni:

- 1) certificazione del servizio sanitario pubblico o del servizio sanitario penitenziario attestanti le condizioni previste dal comma 2 dell'art. 286 -bis c.p.p. (AIDS conclamato o grave immunodeficit)
- 2) concreta attuabilità di un programma di cura e assistenza (in corso o da attuare) presso le Unità Operative di Malattie Infettive Ospedaliere o Universitarie.

In caso di applicazione della misura della detenzione domiciliare, i centri di servizio sociale per adulti svolgono l'attività di sostegno e controllo circa l'attuazione del programma. I detenuti affetti da malattie diverse dall'AIDS, ai sensi della normativa vigente, possono ottenere la detenzione domiciliare ai sensi dell'art. 47 ter solo se in condizioni di salute particolarmente gravi, che richiedono costanti contatti con i presidi territoriali sempre che la pena da scontare, anche solo come parte residua, non supera i quattro anni. Quando ricorrono i presupposti per il rinvio obbligatorio o facoltativo della pena di durata maggiore a quattro anni, il Tribunale di sorveglianza può disporre la detenzione domiciliare stabilendo un termine di durata di tale applicazione salvo proroga (art 47 ter punto uno ter). Da quanto sopra esposto emerge con evidenza sia la grande discrezionalità concessa alla Magistratura competente, in merito al giudizio sulla compatibilità tra condizioni di salute e stato di detenzione e sul tipo di misura alternativa da disporre, sia l'accresciuta responsabilità dei sanitari penitenziari (medici incaricati e infettivologi sia penitenziari che delle Unità Operative di malattie Infettive) i quali debbono certificare non solo l'esistenza di condizioni di salute che determinano lo stato di incompatibilità con il regime penitenziario, ma attestare anche la non attuabilità di un programma di cura e di assistenza presso le strutture penitenziarie. E' bene ricordare che la normativa sopra esposta prevede la revoca dei provvedimenti inerenti l'applicazione delle misure alternative se il condannato risulta imputato per reati commessi dopo la concessione e in caso di ripetute e ingiustificate inosservanze del programma di cura e di assistenza, con l'obbligo per la struttura sanitaria pubblica (U.O. di Malattie Infettive) di comunicare alla magistratura competente il verificarsi di tali casi.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO E NOTA

Non si è ritenuto di introdurre indicazioni su “Forza della raccomandazione e livelli di evidenza”.

1. Long J., Allwright S., Barry J., Reynolds S.R., Thornton L., Bradley F., Parry J.V. Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey” *BMJ*. 2001; 323 (7323): 1209-13.
2. Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M, Jenison S.A. “Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA” *Epidemiol Infect*. 2001 Dec;127(3):475-84.
3. Spaulding A., Stephenson B., Macalino G., Ruby W., Clarke J.G., Flanigan T.P. “Human Immunodeficiency Virus in Correctional Facilities: A Review” *Clin Inf Dis* 2002; 35; 305-12.
4. Babudieri S., D’Offizi G.P., Starnini G. “L’infezione da HIV nel Sistema Penitenziario Italiano” In: *AIDS in Italia - 20 anni dopo*. Masson ed. 2004; cap. 17 ; pgg. 129-136.
5. Centers for Disease Control and prevention (CDC) “HIV/AIDS educational and prevention programs for adults in prisons and jails and juveniles in confinement facilities – United States” *JAMA* 1996; 275 (17); 1306-08.
6. Macher A., Kibble ., Wheeler D. “HIV transmission in correctional facilities” *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (4); 669-71.
7. Babudieri S., Starnini G., Brunetti B., Carbonara S., D’Offizi G.P., Monarca R., Mazzarello G., Novati S., Casti A., Florenzano G., Quercia G., Iovinella V., Sardu C., Romano A., Dierna M., Vullo S., Pintus A., Maida I., Dori L., Ardita S., Mura M.S., Andreoni M., Rezza G. “HIV and related infections in Italian prisons: epidemiology and health organization” *Ann Ist Sup San* 2003; 39 (2); 251-257.
8. Ministero della Giustizia Italiano – Dipartimento dell’Amministrazione Penitenziaria “Statistiche sull’esecuzione negli istituti penitenziari” 2007 www.giustizia.it/statistiche/statistiche_dap/det/detg00_organigramma.htm .
9. Suligo B., Pezzotti P., Boros S., Urciuoli R., Rezza G., & HIV Study group “Epidemiological changes in AIDS and HIV infection in Italy” *Scand J Infect Dis* 2003; 35; suppl. 106; 12-16.
10. Sabbatini A., Carulli B., Villa M., Correa Leite M.L., Nicolosi A. & Northern Italian Seronegative Drug Addicts Study “Recent trends in the HIV epidemic among injecting drug users in Northern Italy, 1993–1999” *AIDS*; 2001; 15 (16); 2181–85.
11. Babudieri S., Longo B., Sarmati L., Starnini G., Dori L., Suligo B, Carbonara S, Monarca R, Quercia G, Florenzano G., Novati S., Sardu A., Iovinella V, Casti A, Romano A., Maida I., Mura M.S., Brunetti B., Andreoni M., Rezza G. “Correlates of HIV, HBV, and HCV infection in a prison inmate population: Results from a multicentre study in Italy” *J Med Virol* 2005; 76 (3); 311-17.
12. Decreto Legge 14 maggio 1993 n. 139 (coordinato e modificato con la legge di conversione n. 222/1993) (G. U. n. 112 del 15 maggio 1993 e la legge di conversione nella G. U. n. 163 del 14 luglio 1993).
13. Istituto Superiore di Sanità Centro Operativo AIDS “Aggiornamento dei casi di AIDS notificati Italia - June 2007. *Not Ist Sup Sanità* 2007, 18 S1.
14. Sarmati L., Babudieri S., Longo B., Starnini G., Carbonara S., Monarca R., Buonomini A.R., Dori L., Rezza G., Andreoni M. and GLIP “Human Herpesvirus 8 and Human Herpesvirus 2 infections in prison population” *J Med Virol* 2007; 79; 167–173.
15. Macalino G.E., Salas C.M., Sanford S., Rich J., Spaulding A., Vlahov D. “Intake prevalence and intra-prison transmission of HIV and other bloodborne pathogens among incarcerated man and women in Rhode Island” 39th Meeting of I.D.S.A., Alexandria (VA) U.S.A.; 2001; abstract 742.

16. Edwards S., Tenant-Flowers M., Buggy J., Horne P., Easterbrook P., Taylor C. "Issues in the management of prisoners infected with HIV1: the King's College Hospital HIV prison service retrospective cohort study" *Br Med J* 2001; 322; 398-9.
17. Bick J.A. "Infection Control in Jails and Prison" *Clin Inf Dis* 2007; 45; 1047-1055.
18. Kahn RH, Scholl DT, Shane SM, Lemoine AL, Farley TA. "Screening for syphilis in arrestees: usefulness for community-wide syphilis surveillance and control" *Sex Transm Dis* 2002;29(3):150-6.
19. Perez-Molina JA, Fernandez-Gonzalez F, Hernangomez S, Gonzalez C, Miralles P, Lopez-Bernaldo De Quiros JC, Bouza E. "Differential characteristics of HIV-infected penitentiary patients and HIV-infected community patients." *HIV Clin Trials*. 2002; 3(2): 139-47.
20. Ministero della Giustizia – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Direzione generale dei Detenuti e del Trattamento – Ufficio III – Servizio Sanitario Penitenziario; "Rilevamento puntuale al 30/06/2005 su HIV, coinfezione con virus patitici e loro terapia nel Sistema Sanitario Penitenziario Italiano" 2006; Comunicazione personale.
21. Ministero della Giustizia – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Direzione generale dei Detenuti e del Trattamento Ufficio III – Servizio Sanitario Penitenziario; "Esecuzione della Intra-dermoreazione sec. Mantoux negli Istituti Penitenziari Italiani. Anni 1998–1999" 2000.
22. Babudieri S. "Il counselling nei detenuti con infezione da HIV" capitolo 33 di: "Il Counselling nell'infezione da HIV e nell'AIDS" Bellotti G.G. & Bellani M.L. McGraw-Hill Libri Italia edt., 1997, pag. 587–601.
23. Starnini G., Carbonara S., Grosso G., D'Offizi G.P., Monarca R., Tomasini A., Albanese F., Cospito A., Iardino R. & Babudieri S. "Unaware HIV–Infected persons: The IN & OUT Project to promote HIV screening in prisoners" XVI World Conference on AIDS – Toronto (Canada) 13–18/08/2006; abstract n° A-011-0209-09758.
24. Long J, Allwright S, Barry J, Reynolds SR, Thornton L, Bradley F, Parry JV "Prevalence of antibodies to hepatitis B, hepatitis C, and HIV and risk factors in entrants to Irish prisons: a national cross sectional survey" *BMJ* 2001; 323(7323): 1209-13.
25. Legge 24 Dicembre 2007, n. 244 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2008). (G.U. n. 300 del 28-12-2007 - Suppl. Ordinario n. 285).
26. Decreto Legislativo 22 giugno 1999, n. 230 "Riordino della medicina penitenziaria a norma dell'articolo 5, della legge 30 novembre 1998, n. 419" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 165 del 16 luglio 1999 - Supplemento Ordinario n. 132.
27. Griffin M.M., Ryan J.G., Briscole V.S., Shadle K.M. "Effects of incarceration on HIV–infected individuals" *J Natl Med Assoc* 1996; 88 (10); 639–644.
28. Casado C, Urtasun I, Saragosti S, Chaix ML, De Rossi A, Cattelan AM, Dietrich U, Lopez-Galindez C. "Different distribution of HIV type 1 genetic variants in European patients with distinct risk practices" *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 299-304.
29. Babudieri S., Aceti A., D'Offizi G.P., Carbonara S., Starnini G. "Directly Observed Therapy to treat HIV Infection in Prisoners" [letter] *JAMA* 2000; 284 (2); 179-80.
30. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, Paar D, Gensler T, Graham NM, Gao H, Rosenzweig JR, McClernon DR, Pittman G, Henthaller SM, Hernandez JE. "Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment" *Clin Infect Dis* 2002; 34(4); 511-8.

INFEZIONE DA HIV E POPOLAZIONE IMMIGRATA

INTRODUZIONE

Il fenomeno immigratorio in Italia è da considerarsi ormai di tipo strutturale come negli altri Stati dell'Unione Europea (EU). Si può stimare infatti, sulla base dei dati dell'ISTAT, dell'INAIL e dei Ministeri dell'Interno, del Lavoro e delle Politiche Sociali e della Caritas che, al 1° dicembre 2007, gli stranieri regolarmente presenti in Italia ammontano a circa 3.700.000 (compresi i minori registrati sul permesso di soggiorno dei genitori), ai quali vanno aggiunte almeno altre 500.000 presenze relative agli immigrati cosiddetti "irregolari". Come in altri Paesi dell'UE, anche in Italia la componente di immigrati è giunta ad oltre l'8% su tutto il territorio nazionale, all'interno del quale si evidenziano tra l'altro un numero maggiore di Paesi di provenienza rispetto al passato ed una distribuzione per età sempre più ampia (1-3).

Secondo i dati pubblicati dalla rete di sorveglianza EuroHiv nel settembre 2007 (4-5) si calcola che, in Europa centro-occidentale, i soggetti positivi per HIV siano attualmente 740.000, mentre nell'Europa orientale e Asia centrale i casi sono stimati intorno ai 1,7 milioni. 86.912 sono stati invece i nuovi casi diagnosticati nel 2006 nella Comunità Europea. I paesi con un tasso più elevato di nuove diagnosi sono Estonia e Portogallo, mentre i tassi più bassi sono stati riscontrati in Repubblica Ceca ed in Slovacchia. Questi dati tuttavia non comprendono due paesi quali l'Italia e la Spagna, nei quali non è presente un sistema nazionale di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (6-10).

Pur riconoscendo che dal punto di vista sanitario l'immigrato arriva generalmente nel nostro paese con uno *status* di salute pressoché integro, dal momento che il progetto migratorio viene messo in atto da quei soggetti che per caratteristiche socio-economiche e per condizioni sanitarie hanno un'alta probabilità di portare a buon fine il progetto stesso (escludendo in partenza individui che non godono di apparenti buone condizioni di salute), tuttavia alcune condizioni possono esporre la popolazione immigrata ad un maggior rischio di contrarre malattie sessualmente trasmesse (MST), inclusa l'infezione da HIV. Le caratteristiche principali di maggiore interesse di questa popolazione, in Italia come in tutta l'UE, sono le seguenti:

- si tratta prevalentemente di individui giovani-adulti in età tra i 18-40 anni;
- possono provenire da Paesi ad alta endemia per HIV/AIDS o per altre MTS, nei quali sono possibile fonte di contagio pratiche sanitarie o rituali (come le mutilazioni genitali femminili) effettuate in condizioni igieniche precarie e in cui la spesa per la diagnosi e la cura delle MST, così come di altre malattie, grava quasi esclusivamente sulle scarse risorse finanziarie degli stessi malati;
- spesso si trovano in condizioni di emarginazione sociale, basso livello socio-economico e elevato grado di disagio psico-sociale. E' stato dimostrato, in diversi Paesi europei, che le fasce di popolazione socialmente ed economicamente svantaggiate come gli immigrati e le altre minoranze etniche (zingari) o sociali (senza dimora) hanno un accesso ai servizi sanitari ridotto rispetto alla popolazione generale potendo rappresentare un serbatoio di infezione per le comunità in cui vivono e per la salute pubblica;

- alcune categorie di immigrati, come per esempio le donne vittime di tratta e quelle con mutilazioni genitali femminili, presentano un rischio relativo di infezione da HIV/AIDS ancor più elevato rispetto agli altri (11-15);
- si deve inoltre ricordare che secondo gli ultimi dati del Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria (16), aggiornati al 15 novembre 2006 e quindi successivi al recente provvedimento di Indulto, gli stranieri detenuti rappresentano più del 30% dell'intera popolazione carceraria nazionale con punte che, in alcuni Istituti di grandi città, arrivano al 70%. Per queste persone le misure di prevenzione, informazione, *counselling pre/post-test*, diagnosi e cura sono decisamente ridotte e spesso condotte con modalità che non tengono conto della eteroculturalità;
- dall'analisi dei dati relativi ai casi di AIDS notificati in Italia, aggiornati al novembre 2007 a cura del centro AIDS e MST dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si evince come il numero di stranieri con nuova diagnosi di AIDS sia pressoché costante negli anni (a fronte di un progressivo notevole calo del numero di nuove diagnosi in pazienti italiani) e come la proporzione di pazienti stranieri con diagnosi di sieropositività per HIV contemporanea (o comunque inferiore a 6 mesi) alla diagnosi di AIDS risulti essere doppio rispetto a quella degli italiani. Ciò richiede sia interventi che aumentino l'accesso alla diagnosi precoce e alle cure sia interventi di prevenzione "mirati" e specifici per gli adolescenti e giovani adulti stranieri, considerato l'aumento della percentuale dei casi di infezione da HIV in immigrati (17).

COUNSELLING: SVILUPPARE UN APPROCCIO TRANS-CULTURALE E MULTIDISCIPLINARE (AII)

L'edizione 2007 della Giornata mondiale dell'AIDS ha confermato il processo di "femminilizzazione" della pandemia, che oggi appare sempre più legata alla trasmissione eterosessuale rispetto a quella omosessuale e da tossicodipendenza. È chiaro quindi che oggi si devono mettere in atto strategie di prevenzione sempre più mirate e specificamente rivolte alle coppie ed ai rapporti occasionali tra partner maschi e femmine. Queste ultime, oltre ad avere un rischio di infezione più elevato per singolo rapporto, diventano involontario veicolo di infezione e danno alla prole, come avviene soprattutto nei cosiddetti Paesi in Via di Sviluppo (PVS) o in alcune fasce di popolazione femminile immigrata con livelli particolarmente alti di esclusione sociale.

Un recente editoriale su Lancet (18) pone la questione della tutela del contagio eterosessuale in termini di "diritti umani" con l'obiettivo rischio di un conflitto di diritti difficilmente risolvibile: il diritto individuale alla riservatezza, quello di rifiutare di sottoporsi al test, quello di rivelare l'esito per timore di conseguenze negative e quello della controparte a proteggersi dall'infezione. Appare quindi evidente la necessità di implementare strategie di prevenzione e counselling mirate in tal senso.

Nelle più recenti linee guida UNAIDS e WHO (19) sono state introdotte importanti considerazioni relative alla necessità di differenziare gli interventi di *counselling* ed offerta attiva del test a seconda delle differenti popolazioni e regioni geografiche colpite dall'epidemia. *Si deve tuttavia sottolineare come sia ancora necessario sviluppare ulteriormente tali raccomandazioni considerando con sempre maggiore attenzione i contesti socio-culturali che spesso riducono l'efficacia degli interventi di counselling pre/post test a favore degli immigrati e delle altre popolazioni a maggior rischio di esclusione sociale.*

DIAGNOSI: RIDURRE IL NUMERO DI IMMIGRATI CON DIAGNOSI “CONTEMPORANEA” DI HIV E AIDS (AI)

Risalire alla modalità e all'epoca di contagio nel soggetto migrante risulta spesso più problematico che nella popolazione italiana e nella maggioranza dei casi non si giunge ad ottenere tali informazioni. Il soggetto migrante infatti frequentemente non è a conoscenza del proprio stato sierologico, non avendo mai eseguito un test, e talvolta non ha cognizione dell'infezione stessa e delle possibili modalità di contagio. Ne deriva che spesso la diagnosi viene posta solo quando l'infezione è in stadio avanzato, e quindi sintomatica, o durante gli esami di *screening* routinari in occasione di una gravidanza. In alcuni casi la migrazione riconosce come causa anche la ricerca di cure per l'infezione da HIV non disponibili nel paese di origine (20), ma il fenomeno migratorio appare complesso e non strettamente legato a tale causa. Rispetto alla popolazione autoctona, inoltre, il soggetto migrante giunge all'attenzione medica in uno stadio generalmente più avanzato dell'infezione, caratterizzato da una maggiore compromissione del sistema immunitario evidenziabile da una conta dei linfociti T CD4+ più bassa e dall'espressione di una sintomatologia clinica (21-23).

Tra i fattori che possono giustificare questa situazione sicuramente rivestono un ruolo importante quelli di tipo socio-culturale quali la stigmatizzazione e la discriminazione correlate all'infezione da HIV, che riveste un diverso significato nelle varie culture, con conseguente paura di allontanamento dalla propria comunità, paura di perdere il lavoro a causa dell'infezione, difficoltà linguistica e carenza di mediatori culturali che possano consentire un adeguato approccio alle problematiche del paziente etero-culturale. Il paziente migrante ha inoltre spesso una percezione del rischio inferiore così come una ridotta conoscenza dell'infezione stessa e della differente prognosi secondaria alle opzioni terapeutiche. Da non sottovalutare inoltre, al momento della diagnosi di infezione da HIV, come la maggioranza dei soggetti provenga da aree geografiche dove la prevalenza dell'infezione è dovuta a sierotipi virali diversi dal sierotipo HIV-1 B, prevalente nei paesi occidentali, quali possono essere l'HIV-1 non B e l'HIV-2. Così ad esempio, tra i casi di AIDS in Portogallo, il 5% (per la gran parte costituito da immigrati) è dovuto a HIV-2 (24), mentre, sempre in relazione alla presenza di immigrati provenienti da diverse aree geografiche, in particolare del continente africano, altri studi mostrano come la prevalenza di infezione da HIV-1 non B vari dal 4-5% in alcune casistiche, fino al 97-98% (25-26), in quelle aree dove la presenza di immigrati africani è più elevata. Ciò comporta non soltanto implicazioni dal punto di vista clinico, quali la possibilità di differente rischio di trasmissione materno-fetale e la differente velocità di progressione della malattia, ma anche e soprattutto dal punto di vista diagnostico e di *follow-up*. I comuni test in uso nel nostro paese, per esempio, sono in grado di rilevare la presenza di anticorpi diretti contro HIV-2, ma le metodiche attualmente disponibili di rilevamento della carica virale non sono tuttora in grado di amplificare l'RNA di HIV-2, rendendo così problematica la conferma diagnostica dopo test sierologico positivo, la valutazione dell'andamento dell'infezione, l'esecuzione e l'interpretazione dei test di resistenza genotipici e fenotipici (27-28) e l'efficacia della terapia antiretrovirale con rischi di fallimento virologico (29).

GESTIONE: COINVOLGERE MAGGIORMENTE LE COMUNITÀ DEGLI IMMIGRATI (AII)

Da quanto precedentemente esposto risulta chiaro come la complessa gestione dell'infezione da HIV nel soggetto immigrato debba tenere conto non solo delle caratteristiche cliniche e virologiche dell'infezione, ma anche delle problematiche socio-culturali correlate alle difficoltà linguistiche ed alle disuguaglianze dovute al gruppo etnico di appartenenza o alle condizioni socio-economiche che rendono difficile o ritardano l'accesso alle strutture sanitarie posticipando così le metodiche di prevenzione e controllo dell'infezione e le eventuali terapie necessarie.

Indicativo di tale situazione è il fatto che nel 70% degli immigrati la diagnosi di AIDS venga posta in concomitanza con la diagnosi di infezione da HIV (30) e, come evidenziato da uno studio della sotto-commissione SIMIT, come risulti significativamente inferiore, rispetto alla popolazione autoctona ed agli immigrati con regolare permesso di soggiorno, la possibilità di accesso alle terapie antiretrovirali degli immigrati cosiddetti “irregolari” (31). *La normativa vigente consente tuttavia l’assistenza sanitaria agli immigrati irregolari per cure urgenti o essenziali e tra queste rientrano la profilassi, diagnosi e cura della malattie infettive, tra cui l’infezione da HIV, tramite l’assegnazione del codice STP (Straniero Temporaneamente Presente) (32).*

La popolazione immigrata con infezione da HIV presenta inoltre delle differenti caratteristiche delle quali bisogna tener conto sia dal punto di vista clinico che, come detto in precedenza, virologico. La prevalenza delle infezioni opportunistiche, ad esempio, considerate “*AIDS-defining*” risulta differente, potendosi riscontrare con maggiore frequenza nei soggetti immigrati la nefropatia HIV correlata e l’infezione tubercolare, relativamente rare nella popolazione autoctona. Dal punto di vista virologico inoltre, i flussi migratori e la diffusione pandemica dell’infezione da HIV hanno permesso la diffusione di diversi sierotipi virali con conseguente possibilità di coinfezione da parte di sottotipi differenti e conseguente fenomeno di ricombinazione che conferisce al virus un diverso comportamento in risposta alla pressione farmacologica con conseguenze sull’efficacia e sull’aderenza ai regimi terapeutici.

Per effettuare un’esame completo di un tale paziente è necessario integrare alla valutazione clinico-sanitaria quella socio-culturale ed i migliori risultati in questi casi si ottengono solo attraverso un coinvolgimento diretto e partecipato delle stesse comunità di immigrati. L’Italia infatti, per la sua posizione geografica è un paese notevolmente soggetto a flussi migratori provenienti da diverse aree geografiche; ciò comporta un’estrema varietà sia linguistica che di religioni, così come della visione della malattia nelle diverse culture. *La necessità quindi di figure professionali, quali operatori sanitari in grado di esprimersi in altre lingue e di mediatori culturali in grado di rapportarsi adeguatamente ed in maniera personalizzata al paziente, da affiancare al personale medico-infermieristico risulta quindi quanto mai necessaria per poter instaurare un rapporto di comunicazione efficace e mirato al miglioramento della salute globale dell’immigrato con infezione da HIV.*

L’esperienza quotidiana mostra come le persone straniere possano mostrare resistenze alla proposta di incontrare un mediatore culturale appartenente al proprio gruppo etnico per il timore che la condizione di infezione/malattia possa essere riconosciuta dalla comunità di appartenenza. Ciò da un lato richiede una rassicurazione dell’interessato, ma anche un lavoro di formazione/informazione presso le comunità straniere per ridurre lo stigma.

TRATTAMENTO: PROMUOVERE LA FORMAZIONE SPECIFICA PER LA TERAPIA NELLE DIVERSE ETNIE (AI)

La terapia dell’infezione da HIV nel migrante segue essenzialmente gli stessi principi che regolano il trattamento del soggetto autoctono, tuttavia la sua efficacia e tossicità possono essere fortemente influenzate da alcuni elementi di peculiarità: diversi tipi o sottotipi del virus HIV, diversi pattern di resistenza, differenze farmacogenomiche e farmacocinetiche e differente grado di aderenza (33).

Infatti, mentre le resistenze ai farmaci antiretrovirali nel soggetto migrante con infezione da HIV-1B sono pressoché sovrapponibili a quelle presenti nei soggetti autoctoni, nel caso in cui l’infezione è sostenuta da HIV2, è noto che i farmaci della classe degli NNRTI non sono efficaci e alcune molecole appartenenti agli inibitori delle proteasi (fosamprenavir), o agli inibitori della fusione (enfuvirtide) presentano una efficacia parziale o nulla su tale tipo virale (34-35). La presenza poi di

polimorfismi naturali e mutazioni primarie del virus HIV1 non B può determinare differenti *pattern* di resistenza che possono rendere difficoltosa l'interpretazione dei test genotipici e fenotipici di resistenza (36-38).

Anche il gruppo etnico di appartenenza può contribuire a determinare differente risposta ai farmaci tramite differenze genetiche riscontrate a livello di enzimi coinvolti nel processo di trasporto e metabolismo dei farmaci, in particolare a livello del citocromo P450 e del sistema della glicoproteina P (39), che influenzano la risposta virologica e clinica e la tossicità. Così un esempio è fornito dalla variante allelica Cyp2B6 TT del sistema del CytP450 che determina, attraverso un ridotto meccanismo di clearance dell'efavirenz, una concentrazione maggiore di farmaco nei soggetti "neri" rispetto ai "caucasici" con conseguente maggior rischio di tossicità, in particolare a carico del sistema nervoso centrale, e differenze di efficacia (40). Un'altra variante del sistema della glicoproteina-P conferisce invece minore sensibilità allo sviluppo di tossicità epatica da nevirapina (41). Diverse varianti di HLA presenti nei "neri" determinano invece una minor predisposizione alla reazione di ipersensibilità ad abacavir (42). I soggetti provenienti/originari del continente africano presentano potenzialmente anche un maggior rischio di nefrotossicità in virtù di un polimorfismo nucleotidico che determina variazioni della proteina di trasporto hOAT1 del tubulo renale con maggiore concentrazione plasmatica di tenofovir (43), problema da tenere in considerazione al fine di evitare la concomitanza con lo sviluppo di nefropatia da HIV, caratteristica di quella popolazione. Da non sottovalutare anche la maggiore prevalenza, negli stessi soggetti "neri", di obesità ed insulino-resistenza con conseguente maggior aumento di rischio cardiovascolare (44-45). Quest'ultimo, tra l'altro, si somma a quello dovuto all'assunzione di farmaci antiretrovirali, in particolare di alcune classi. La maggiore densità ossea dei "neri" (46) potrebbe invece rappresentare un fattore protettivo nei confronti dell'osteopenia/osteoporosi, correlata anch'essa alla terapia antiretrovirale.

I fattori appena descritti si riflettono notevolmente in termini di efficacia ed aderenza alla terapia nella popolazione migrante (47) e non possono pertanto essere ignorati nel momento in cui ci si trovi di fronte ad un paziente migrante con infezione da HIV che necessita di iniziare, proseguire o modificare una terapia antiretrovirale. Il miglioramento della conoscenza clinica di tali fattori consente inoltre una migliore gestione sia dell'aderenza e dell'efficacia, sia dell'eventuale comparsa di effetti collaterali che, se non prontamente controllati, possono condurre ad interrompere un trattamento altrimenti necessario.

Dal momento che frequentemente il soggetto migrante non ha piena consapevolezza della malattia o può accedere in misura ridotta alle strutture sanitarie per i problemi socio-culturali precedentemente citati, l'aderenza in tale popolazione appare ridotta e l'efficacia non può non risentirne. Emerge quindi come sia necessario un intervento integrato all'interno delle strutture sanitarie, prevedendo figure professionali quali il mediatore culturale, lo psicologo, e la creazione di strutture multidisciplinari, al fine di garantire un supporto adeguato che possa rendere il paziente maggiormente consapevole delle sue stesse problematiche riguardanti la malattia e l'eventuale trattamento. Questa consapevolezza infatti aumenta l'aderenza alla terapia antiretrovirale e quindi l'efficacia. Tale approccio, affiancato in alcuni casi alla somministrazione "controllata" del farmaco e ad uno schema semplificato di terapia, potrebbe contribuire al miglioramento della salute globale della popolazione migrante.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Istat *Rapporto ISTAT sulla popolazione straniera residente al 1° gennaio 2007*.
2. Caritas-Migrantes *Immigrazione: dossier statistico 2007, XVII rapporto, 2007*.
3. Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro-INAIL *Rapporto annuale sull'andamento infortunistico 2006*, INAIL-Milano, 2007
<http://www.inail.it/pubblicazionieriviste/tuttititoli/rapporti/rapportoannuale/2006/rapportoannuale.htm>
4. Herida M, Alix J, Devaux I, Likatavicius G, Desenclos JC, Matic S, Ammon A, Nardone A. *HIV/AIDS in Europe: epidemiological situation in 2006 and a new framework for surveillance*. Euro Surveill 2007;12 (11): E071122.1.
5. Nardone A, Alix J. *L'infection à VIH à travers l'Europe*. Bull Epidemiol Hebd 2007; N° 46-47: 398-400.
6. EuroHiv *HIV/AIDS Surveillance in Europe: End-year report 2006 No.75*.
7. Hurtado I, Alastrue I, Ferreros I, del Amo J, Santos C, Tasa T, Hernández-Aguado I, Pérez-Hoyos S.- *Trends in HIV testing, serial HIV prevalence and HIV incidence among people attending a Center for AIDS Prevention from 1988 to 2003*. Sex Transm Infect. 2007 Feb;83(1):23-8.
8. Cargill VA, Stone VE. *HIV/AIDS: a minority health issue*. Med Clin North Am. 2005 Jul;89(4):895-912.
9. Del Amo, J, Bröring G, Hamers F, Infuso A, Fenton K. *Monitoring HIV/AIDS in Europe's migrant communities and ethnic minorities*. AIDS 2004;18:1867–1873.
10. Hamers FF, Devaux I, Alix J, Nardone A. *HIV/AIDS in Europe: trends and EU-wide priorities*. Euro Surveill 2006; 11 (11): 061123.
11. Hamers FF, Downs AM. *The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies?* Lancet. 2004 Jul 3-9;364(9428).
12. Haour-Knipe M, Fleury F, Dubois-Arber F. *HIV/AIDS prevention for migrants and ethnic minorities: three phases of evaluation*. Soc Sci Med. 1999 Nov;49(10):1357-72.
13. Llácer A, Zunzunegui MV, Del Amo J, Mazarrasa L, Bolumar F. *The contribution of a gender perspective to the understanding of migrants' health*. J Epidemiol Community Health. 2007 Dec;61 Suppl 2:ii4-ii10..
14. ISS *Aggiornamento dei casi di Aids notificati in italia e delle nuove diagnosi di infezione da Hiv al 31 dicembre 2006*. Notiziario Volume 20, n. 6 Giugno, Supplemento 1.
15. Petrosillo N, Colucci A, Luzi AM, et al.; National Focal Point (NFP) italiano. *Italian public and non-governmental organisations related to HIV/AIDS infection and migrant populations* Ann Ist Super Sanita. 2004;40(4):433-9.
16. Camoni L, Suligoì B; Gruppo SORVHIV. *The study of the new diagnoses of HIV infection in Italy through regional surveillance systems: operative characteristics and evaluation* Ann Ist Super Sanita. 2005;41(4):515-21.
17. Camoni L, Salfa MC, Regine V, Pasqualini C, Borghi V, Icardi G, Curtale F, Ferro A, Suligoì B. *HIV incidence estimate among non-nationals in Italy*. Eur J Epidemiol. 2007;22(11):813-7.
18. Ruth Dixon-Mueller e Adrienne Germain. *HIV testing: the mutual rights and responsibilities of partners*. Lancet 2007;370:1808-9.
19. WHO – UNAIDS HIV/AIDS Programme *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities* May 2007.
20. Lot F et al. *Parcours sociomedical des personnes originaires d'Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charges dans les hopitaux d'Ile de France, 2002*. Bull Epidemiol of Hebdomadaire, 2004 ; 5/2004 : 17-20.
21. Del Amo et al. *Disease progression and survival in HIV-1 infected Africans in London*. AIDS, 1998; 12: 1203-1209.
22. Frater AJ et al. *Comparative response of African HIV-1 infected individuals to highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2002; 16: 1139-1146.

23. Staehelin C. et al. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: Access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *AIDS*, 2003; 17(15):2237-44.
24. Soriano V et al, *J Med Virol*, 2000; 61: 111-116.
25. Holguin A et al. Introduction of non-B subtypes among spaniards newly diagnosed with HIV type 1 in the Canary Islands. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007; 23(4): 498-502.
26. Akinsete OO et al. *AIDS Pat care STDs*, 2007; 21(5): 356-365.
27. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006; 19 (1): 1-7.
28. Yang C et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype specific differences in mother to child transmission. *AIDS*, 2003.
29. Rodes B et al. Quantitative detection of plasma Human Immunodeficiency Virus type 2 subtype A RNA by Nuclisens EasyQ assay (version 1.1). *J Clin Microbiol*, 2007; 45(1): 88-92.
30. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2005. Supplemento del notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2006; Vol. 19, n. 6, suppl. 1.
31. Saracino A., El-Hamad I. Access to HAART in HIV-infected immigrants: a retrospective multicenter Italian study. *AIDS Pat Care and STDs*, 2005; 19 (9): 599-6063).
32. D.Lgs. 25 luglio 1998, n. 286. Testo Unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero. Articoli sanitari 34, 35 e 36
- Rodes B. et al. Viral response to antiretroviral therapy in a patient coinfectd with type 1 and type 2. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: e19-e21.
33. Van den Berg JB et al. Increased risk of early virological failure in non-European HIV-1 infected patients in a Dutch cohort on Highly Active Antiretroviral Therapy. *HIV Med*, 2005; 6: 299-306.
34. Van der Ende ME et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2 infected patients. *AIDS*, 2003; 17(suppl 3): S55-S61.
35. Poveda E et al. Are Fusion Inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004; 20(3): 347-348.
36. Kantor R. et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration..*PLOS Medicine*, 2005.
37. Holguin A et al. Efficacy of antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1 non-B subtypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006; 22(2): 125-131.
38. Kantor R. et al. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1 isolates from treated patients. *HIVresistanceWeb*; 2002.
39. Cressey TR, Lallemand. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect, Genet Evolution*, 2007; 7: 333-342.
40. Ribaud HJ et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS clinical trials group study. *Clin Infec Dis*, 2006; 42(3): 401-7
41. Kappelhoff BS et al. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antivir Ther*, 2005; 10(1): 145-55.
42. Hughes AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not al, populations. *Pharmacogenomics*, 2004; 5(2): 203-11.
43. Bleasby K et al. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6). *J Pharmacol Exp Ther*, 2005; 314(2): 923-31.
44. Salehian B et al. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Nation Med Associat*, 2005; 97(8): 1088-1092.
45. Bausserman LL et al. Racial differences in serum lipids in HIV+ women treated with protease inhibitor regimens. *HIV Clin Trials*, 2004; 5(6): 399-405.
46. Curtis JR et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy., *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006; 22(2): 125-131.
47. Silverberg MJ et al. Effectiveness of highly-active antiretroviral therapy by race/ethnicity. *AIDS*, 2006; 20: 1531-1538.

METODOLOGIA DI REDAZIONE E RINGRAZIAMENTI

Questo documento è stato promosso dal sottogruppo “Assistenza ed integrazione socio-sanitaria” della CNA, coordinato dal Prof. Giampiero Carosi e dal Dr. Simone Marcotullio (i quali hanno svolto il ruolo di editors del documento), sottogruppo composto dagli altri membri di Commissione Prof. Franco Baldelli, Prof. Roberto Cauda, Dr. Andrea De Luca, Dr. Nello Martini, Dr.ssa Laura Rancilio (per conto della CAA).

La CNA ha incaricato della redazione delle varie parti specifici esperti a loro volta coordinati da responsabili appartenenti alla CNA stessa. Il documento, sentiti i pareri ed i suggerimenti della CAA, è stato quindi licenziato dalla intera CNA. A tutti quanti vanno i ringraziamenti.

In particolare:

INFEZIONE DA HIV E TUMORI

Responsabile di CNA: Andrea De Luca

Esperti: Andrea Antinori (Direttore Dipartimento Clinico INMI L. Spallanzani, IRCCS – Roma), Emanuela Vaccher (Condirettore Divisione di Oncologia Medica A, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano, PN).

INFEZIONE DA HIV ED INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Responsabile di CNA: Franco Baldelli

Esperti: Claudio Mastroianni (Professore Ordinario Malattie Infettive Università di Roma “La Sapienza”), Cristina Mussini (Dirigente Medico – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - Policlinico), Maria Bruna Pasticci (Professore Associato – Malattie Infettive - Perugia).

INFEZIONE DA HIV E TUBERCOLOSI

Responsabile di CNA: Roberto Cauda

Esperti: Andrea Gori (Azienda Ospedaliera S. Gerardo - Monza), Alberto Matteelli (Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi di Brescia), Antonella Cingolani (Istituto di Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica - Roma).

INFEZIONE DA HIV E VIRUS EPATITICI

Responsabile di CNA: Giampiero Carosi

Esperti: Massimo Puoti (Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Brescia), Daniela Francisci (Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Perugia).

INFEZIONE DA HIV E PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Responsabile di CNA: Giuseppe Ippolito

Esperti: Gabriella De Carli, Vincenzo Puro (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma: Dipartimento di Epidemiologia – Centro di riferimento AIDS).

INFEZIONE DA HIV E GRAVIDANZA

Responsabili di CNA: Rosaria Iardino, Stefano Vella

Esperti: Enrico Ferrazzi (Clinica Ostetrica e Ginecologica, DSC Sacco, Università degli Studi di Milano), Marco Floridia (Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità), Enrica Tamburrini (Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma).

INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE PEDIATRICO

Responsabile di CNA: Gian Vincenzo Zuccotti

Esperti: Carlo Giaquinto (Dipartimento di Pediatria - Padova), Alessandra Viganò (Clinica Pediatrica, Università di Milano, AO Luigi Sacco).

INFEZIONE DA HIV E PAZIENTE ANZIANO

Responsabile di CNA: Giuliano Rizzardini

Esperti: Giovanna Orlando (II Divisione Malattie Infettive – AO-Polo Universitario L Sacco, Milano), Mario Tumbarello (Istituto di Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica - Roma).

INFEZIONE DA HIV E DISTURBI PSICHIATRICI

Responsabile di CNA: Paolo Rigliano

Esperti: Fabrizio Starace (Direttore UOC Psichiatria di Consultazione, A.O. Cotugno, Napoli).

INFEZIONE DA HIV, TOSSICODIPENDENZE E ALCOLDIPENDENZE

Responsabile di CNA: Massimo Galli

Esperti: Paola Fasciani (CNA), Eugenia Gabrielli (Università degli Studi di Milano).

INFEZIONE DA HIV E CONDIZIONE DI DETENZIONE

Responsabile di CNA: Simone Marcotullio

Esperti: Sergio Babudieri (Professore Associato di Malattie Infettive – Università degli Studi di Sassari; Consulente Infettivologo Case Circondariali di Sassari e Alghero), Giulio Starnini (Direttore Responsabile U.O. Medicina Protetta – Malattie Infettive – Ospedale “Belcolle”, Viterbo; Coordinatore Staff Medico Ufficio III, Servizi Sanitari Penitenziari – Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria – Ministero della Giustizia, Roma), Maria Stagnitta (CAA).

INFEZIONE DA HIV E POPOLAZIONE IMMIGRATA

Responsabile di CNA: Aldo Morrone

Esperti: Issa El Hamad (Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Brescia); Luigi Toma (IRCCS San Gallicano); Gennaro Franco (IRCCS San Gallicano); Maria Chiara Pajno (Istituto Nazionale per la Promozione della Salute delle Popolazioni Migranti e per il Contrasto delle Malattie della Povertà).