

# Progetto SLAM: un approccio multidisciplinare al follow-up di secondo livello nella gestione delle comorbidità nel paziente HIV positivo. Valutazione del danno osseo e renale.

SLAM Project: a multidisciplinary approach to the second level follow-up in the management of comorbidities in HIV-positive patients. Evaluation of osteoporosis/osteopenia and nephropaty.

**Antonio Di Biagio**

Clinica Malattie Infettive - Ospedale Policlinico San Martino di Genova

**Autore per la corrispondenza:**

**Antonio Di Biagio**  
Clinica Malattie Infettive  
Ospedale Policlinico  
San Martino di Genova

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

**Keywords:**

HIV comorbidity;  
Delphi method;  
Osteoporosis/osteopenia;  
Nephropaty

**Potenziali conflitti**

**di interesse:** nessuno

JHA 2018; S1: 20-25

DOI: 10.19198/JHA31466

## Riassunto

Le comorbidità osso e rene hanno rappresentato in questi anni per il medico infettivologo una problematica rilevante. Nei prossimi anni l'introduzione di nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche con una ricaduta minore in termini di tossicità per rene ed osso porterà ad una semplificazione della gestione dei pazienti HIV. D'altro canto però il fisiologico invecchiamento della popolazione HIV non consentirà di abbassare totalmente l'attenzione.

In questo lavoro abbiamo chiesto ad un gruppo di specialisti in malattie infettive con particolare attenzione all'infezione da HIV quali siano gli strumenti a disposizione per il medico infettivologo e come questi vengono utilizzati per migliorare le cure offerte ai pazienti.

Dall'analisi è emerso come gli esami consigliati dalle linee guida Italiane con forza di Raccomandazione AI siano gli strumenti più idonei a descrivere il fenomeno. In futuro sarà necessario una collaborazione sempre più stretta con gli specialisti dei diversi settori per mantenere un'attenzione elevata in questa popolazione speciale.

## Abstract

*The bone and kidney co-morbidities have represented a significant problem for the infectious disease physician in these years. In the coming years the introduction of new drugs and new therapeutic strategies with a lower profile in terms of kidney and bone toxicity will lead to a simplification of the management of HIV patients. On the other hand the aging of the HIV population will not allow to lower the attention totally. In this paper we asked a group of infectious disease specialists, with special attention to HIV, which tools are available and how these are used to improve the care. The analysis showed that the tests recommended by the Italian guidelines with the strength of the Recommendation AI are the most suitable tools to describe the phenomenon. Finally, the analysis shows that in the future it will be necessary to collaborate with the different specialists to maintain a high level of care in this special population.*

## Introduzione

L'introduzione della terapia di combinazione (ART) ha radicalmente cambiato la prognosi dell'infezione da HIV, da una patologia inevitabilmente letale si è passati ad una malattia cronica (1).

Dopo oltre 20 anni dall'introduzione nella pratica clinica la terapia ART, pur non riuscendo ad eradicare l'infezione da HIV, ha determinato un incremento notevole dell'aspettativa di vita dei pazienti obbligando l'infettivologo a orientare l'attenzione non solo sulle problematiche infettive (immunodepressione, controllo

della replicazione virale, infezioni opportunistiche) ma anche su una gestione del paziente con infezione da HIV a 360 gradi, comprendendo in questa aspetti peculiari di altre specialità mediche internistiche.

L'invecchiamento della popolazione HIV, su cui grava solo in misura minore l'impiego della terapia antiretrovirale moderna, ha determinato quindi un incremento delle co-morbidità, come diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, malattie epatiche, insufficienza renale, lipodistrofia e malattie dell'osso (2).

Per quanto riguarda le problematiche renali, lo spettro di patologia associata all'infezione da HIV è molto ampio e caratterizzato da differenti sindromi cliniche. Alcuni quadri di nefropatia sono unici (per esempio HIVAN) altri invece sono sostenuti esclusivamente dall'impiego di farmaci antiretrovirali nefrotossici (Sindrome di Fanconi). L'evento finale atteso, ovvero l'insufficienza renale terminale è un evento limitato a pochi pazienti globalmente. Più importante è la riduzione del filtrato glomerulare che riconosce le medesime cause del paziente non HIV con comorbidità e sul quale si somma il danno del virus HIV, l'eventuale mancato controllo viremico e la terapia antiretrovirale con farmaci potenzialmente nefrotossici.

Anche la patogenesi dell'osteoporosi/osteopenia in HIV è multifattoriale, riconoscendo sia fattori di rischio tradizionali, quali l'invecchiamento, il genere, la malnutrizione, il fumo, l'abuso di alcol, l'uso di steroidi e l'ipogonadismo, sia meccanismi specifici correlati al virus o agli effetti collaterali della ART. Nei pazienti con infezione da HIV è presente un'alterazione del turnover osseo caratterizzata da un incremento del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato e da un'inibizione della neodeposizione osteoblastica. Vari studi hanno dimostrato un aumentato reclutamento di precursori osteoclastici ed una rallentata apoptosi di queste cellule; al contrario il differenziamento e l'attività degli osteoblasti sono ridotti e la loro apoptosi è accelerata. Gli stessi fattori negativi (HIV, mancato controllo viremico e farmaci) determinano un processo di danno osseo maggiore che nel soggetto senza infezione da HIV (3).

### Lo scenario attuale di terapia antiretrovirale

Negli anni passati la letteratura scientifica ha concentrato la propria attenzione sul ruolo di tenofovir disoproxil fumarato (TDF) nella genesi di danno osseo e renale. Molti lavori pubblicati su autorevoli riviste scientifiche hanno per esempio dimostrato come la terapia antiretrovirale contenente TDF provocasse un danno a rene e osso in modo marcato rispetto ad altre combinazioni, questo danno era più evidente quando in concomitanza erano associati gli inibitori della proteasi (4-6).

Da circa un anno l'ingresso nella pratica clinica di tenofovir alafenamide (TAF) ha ulteriormente modificato lo scenario della terapia antiretrovirale. Indubbiamente TAF ha un profilo di sicurezza mi-

gliore a livello renale e osseo rispetto alla formulazione originale del farmaco (TDF). Questo è sostenuto da diversi studi clinici eseguiti nel paziente naive e nel paziente in switch terapeutico. TAF, infatti, viene metabolizzato in modo differente e la sua concentrazione nel plasma è inferiore del 90% rispetto a TDF (7-10).

Inoltre in questo scenario TDF-free che si sta delineando sono giunti anche i nuovi dati sui regimi tenofovir-sparing contenenti dolutegravir come backbone, rilpivirina o in alternativa lamivudina. Si tratta di due differenti strategie innovative in fase di consolidamento ma che offrono una importante via di fuga dai nucleosidici. I dati ancora parziali su osso e rene danno indicazioni di un beneficio quando questi regimi sono impiegati (11-13).

Farmaci e strategie in continua evoluzione rappresentano un ulteriore sfida per il medico specialista in HIV e anche se, come già ribadito, l'impatto della ART su osso e rene è limitato, aver eliminato una possibile noxa aiuterà molto la gestione futura della terapia soprattutto nel processo di invecchiamento delle persone con infezione da HIV nei prossimi anni.

### Materiali e metodi

Obiettivo del nostro lavoro è proporre un assessment diagnostico multidimensionale di secondo livello che integri lo studio che ha analizzato gli accertamenti diagnostici di primo livello e consenta il necessario approfondimento diagnostico nel caso in cui lo specialista infettivologo rilevi la presenza di fattori di rischio e/o di comorbidità già attive nel paziente HIV.

Inoltre abbiamo considerato la reale disponibilità degli esami proposti presso i Centri che hanno partecipato alla rilevazione e valutato l'orientamento degli infettivologi verso il coinvolgimento e la condivisione del paziente con gli altri specialisti indicando le condizioni in cui debba essere attivata una gestione multidisciplinare della comorbidità.

Intendiamo discutere i risultati relativi alla valutazione del danno osteoarticolare e renale.

Per la realizzazione il nostro studio abbiamo utilizzato la metodologia Delphi.

Lo studio è stato condotto dal Gruppo CISA (Coordinamento Italiano per lo Studio dell'Allergia in Infezione da HIV) e a tale fine è stato costituito un Comitato scientifico composta da quattro esperti di livello nazionale nella gestione di studi clinici sulla patologia HIV correlata.

Per la definizione del questionario da sottoporre agli specialisti abbiamo analizzato gli item di secondo livello che erano già stati individuati dal Panel che si è occupato dello studio di primo livello ma che non erano ancora stati sottoposti a clinici. Questi item sono stati rivisti e in parte modificati dal Comitato scientifico.

Abbiamo identificato e sottomesso il questionario ad un panel ristretto di 48 specialisti esperti di 10 Centri Italiani di diagnosi e cura dell'infezione da HIV. Gli specialisti sono stati selezionati secondo criteri di competenza ed esperienza nel settore. Il panel è quindi rappresentativo della realtà nazionale ed esprime una importante esperienza pluriennale nel settore.

DIAGNOSTICA OSTEOARTICOLARE DI II LIVELLO		ANALISI						UTILITÀ	DISPONIBILITÀ		INDICAZIONE	
DIAGNOSTICA OSTEOARTICOLARE	ITEM da valutare	n	% 1 - 3	% 4 - 6	% 7 - 9	% 4 - 9	% 1 - 6	Livello di consenso	Disponibile	Non Disponibile	Infettivologo	Specialista
RILEVAZIONE DELLA BMD	DXA lombare	48	0,0%	10,4%	89,6%	100,0%	10,4%	AGREEMENT	83,3%	16,7%	77,1%	22,9%
RILEVAZIONE DELLA BMD	DXA del collo femorale	48	0,0%	10,4%	89,6%	100,0%	10,4%	AGREEMENT	83,3%	16,7%	75,0%	25,0%
DIAGNOSI OSTEONECROSI	RMN	48	4,2%	14,6%	81,3%	95,8%	18,8%	AGREEMENT	89,6%	10,4%	54,2%	45,8%
STIMA DEL RISCHIO PER FRATTURA	DeFRA	48	6,3%	31,3%	62,5%	93,8%	37,5%	DISAGREEMENT	81,3%	18,8%	72,9%	27,1%
ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE DI OSTEOPOROSI SECONDARIA	Esami ematici di II livello	48	2,1%	22,9%	75,0%	97,9%	25,0%	DISAGREEMENT	95,8%	4,2%	43,8%	56,3%
STIMA DEL RISCHIO CADUTE	Valutazione del rischio di cadute tramite algoritmo	48	8,3%	35,4%	56,3%	91,7%	43,8%	DISAGREEMENT	81,3%	18,8%	43,8%	56,3%
APPORTO CALCIO	Calcolo intake alimentare	48	8,3%	39,6%	52,1%	91,7%	47,9%	DISAGREEMENT	87,5%	12,5%	33,3%	66,7%
MENOPAUSA, ALTERAZIONI ORMONALI	Dosaggi ormonali nella donna	48	0,0%	22,9%	77,1%	100,0%	22,9%	DISAGREEMENT	100,0%	0,0%	18,8%	81,3%
STIMA DEL RISCHIO PER FRATTURA	QUS calcaneare	48	12,5%	50,0%	37,5%	87,5%	62,5%	PARERI DISPERSI	31,3%	68,8%	60,4%	39,6%
RICERCA DI OSTEOPOROSI/FRATTURA VERTEBRALE	Caratteristica del dolore	48	10,4%	31,3%	58,3%	89,6%	41,7%	PARERI DISPERSI	91,7%	8,3%	72,9%	27,1%
RICERCA DI FRATTURA VERTEBRALE	Rx morfometrico del rachide secondo Gennant	48	10,4%	35,4%	54,2%	89,6%	45,8%	PARERI DISPERSI	58,3%	41,7%	39,6%	60,4%
SELEZIONE DI CHI INVIARE A DXA	QUS calcaneare	48	14,6%	37,5%	47,9%	85,4%	52,1%	PARERI DISPERSI	35,4%	64,6%	60,4%	39,6%

Tabella 1. Risultati relativi alla diagnostica osteoarticolare di secondo livello.

Tra il mese di marzo ed il mese di luglio del 2018 il questionario è stato somministrato ai clinici in due fasi successive; al termine della prima fase sono stati definiti gli item che avevano raggiunto l'agreement, quelli per cui era emerso disagreement e quelli su cui i pareri erano dispersi. Questi ultimi sono stati sottoposti ad una nuova valutazione da parte dei clinici con lo stesso metodo seguito in precedenza.

Ognuno dei partecipanti ha avuto accesso ad una piattaforma web dedicata al progetto, ha ricevuto tutte le informazioni relative al progetto stesso, la selezione della bibliografia, la sinossi dello studio e la descrizione del Metodo Delphi da applicare.

Il questionario era costituito da 102 voci suddivise in 7 aree di indagine: Diagnostica di area Infettivologica, Diagnostica Osteoarticolare, Diagnostica Metabolica e Cardiovascolare, Diagnostica Nefrologica, Diagnostica Epatologica, Diagnostica del Sistema Nervoso Centrale e Diagnostica Psicologica e Qualità della Vita.

Le risposte erano distribuite su una scala Likert da 1 a 9, dove 1 = sicuramente non utile e 9 = sicuramente utile. Valori intermedi corrispondono a differenti modulazioni rispettivamente del giudizio di non utilità (2-3), di utilità dubbia (4-6), e di utilità (7-9).

Abbiamo concluso per:

- agreement se l'80% dei pareri era all'interno di uno dei tre punteggi 1-3, 4-6, 7-9
- disagreement se il 90% dei pareri era all'interno dei punteggi 1-6 or 4

## Discussione dei risultati ottenuti

### Diagnostica osteoarticolare

Per quanto riguarda gli items proposti in questo specifico settore hanno raggiunto punteggi elevati di accordo l'esecuzione di una densitometria ossea al femore e alla colonna vertebrale per la diagnosi di osteopenia/osteoporosi e l'esecuzione della RMN per la diagnosi di osteonecrosi. Rispetto ai 12 items previsti solo 3 hanno ottenuto l'agreement (**Tabella 1**).

La densitometria è il gold standard riconosciuto per lo studio della densità ossea, questa metodologia è anche raccomandata All nelle linee guida italiane HIV 2017. Anche la RMN è indicata per la diagnosi di osteonecrosi.

Dato interessante è che su 12 items proposti per la valutazione dell'osteoporosi solo 3 items raggiungono agreement. Rimangono senza un agreement favorevole per esempio il dosaggio ormonale nelle

donne, che viene delegato allo specialista di riferimento. Rimane esclusa inoltre la QUS calcaneale anche per ridotta la disponibilità dello strumento nei reparti clinici di malattie infettive.

Commento: L'infettivologo ha raggiunto un certo grado di confidenza con esami di primo livello, di facile prescrizione, altrettanta facile esecuzione e di lettura immediata. D'altra parte le linee guida italiane in riferimento alla patologia osteoarticolare contemplano l'esecuzione della densitometria per la valutazione della osteoporosi. Gli esami di secondo livello che necessitano di una interpretazione più approfondita sono demandati a medici specialisti.

### Diagnostica rene

In tema di valutazione del danno renale tra gli item proposti hanno ricevuto un agreement il calcolo del filtrato glomerulare, l'ecografia renale e gli esami per la ricerca di proteine nelle urine.

Il calcolo del filtrato glomerulare è riconosciuto con raccomandazione All nelle linee guida italiane HIV 2017. La ricerca di proteine nelle urine è invece una strategia per la valutazione del danno renale come All. L'ecografia renale raggiunge anch'esso punteggi elevati per la diagnosi di litiasi renale e per la valutazione della filtrazione glomerulare. Anche in questo specifico settore sui 19 items proposti solo 8 hanno raggiunto un punteggio elevato di agreement (**Tabella 2**).

Commento: anche in questo settore il medico specialista di HIV ha raggiunto un certo grado di confidenza con esami di primo livello disponibili in ambulatorio. Infatti come per l'osso il risultato sembra guidato dalla disponibilità e dalla facile lettura dell'esame. Gli esami più invasivi o comunque di competenza più specialistica vengono demandati al nefrologo.

## Conclusioni

La gestione del paziente con infezione da HIV nell'era attuale è ancora molto legata alla gestione degli anni 2000, un'epoca caratterizzata dagli effetti collaterali della terapia antiretrovirale. Questo modello, considerata la migliore tollerabilità dei recenti preparati, dovrà essere sostituito da un modello con una visione più paziente centrica. Dovrà infatti essere guidato dalle singole caratteristiche del soggetto (età, peso, comorbidità, etc) più che dai possibili effetti collaterali dei farmaci.

Anche le tempistiche per l'esecuzione degli esami

DIAGNOSTICA NEFROLOGICA DI SECONDO LIVELLO		ANALISI						UTILITA'	DISPONIBILITA'		INDICAZIONE	
DIAGNOSTICA NEFROLOGICA	ITEM da valutare	n	% 1 - 3	% 4 - 6	% 7 - 9	% 4 - 9	% 1 - 6	Livello di consenso	Disponibile	Non Disponibile	Infettivologo	Specialista
FUNZIONALITÀ GLOMERULARE	Calcolo eGFR con MDRD	48	2,1%	8,3%	89,6%	97,9%	10,4%	AGREEMENT	97,9%	2,1%	87,5%	12,5%
FUNZIONALITÀ GLOMERULARE	Calcolo eGFR con CG	48	0,0%	16,7%	83,3%	100,0%	16,7%	AGREEMENT	100,0%	0,0%	83,3%	16,7%
FUNZIONALITÀ GLOMERULARE	Micro albuminuria	48	0,0%	6,3%	93,8%	100,0%	6,3%	AGREEMENT	97,9%	2,1%	83,3%	16,7%
FUNZIONALITÀ GLOMERULARE	Eco renale	48	2,1%	14,6%	83,3%	97,9%	16,7%	AGREEMENT	100,0%	0,0%	70,8%	29,2%
PERDITA DI PROTEINE	Raccolta urine 24 ore	48	4,2%	6,3%	89,6%	95,8%	10,4%	AGREEMENT	100,0%	0,0%	75,0%	25,0%
PERDITA DI PROTEINE	Rapporto proteine/ Cr nelle urine	48	2,1%	8,3%	89,6%	97,9%	10,4%	AGREEMENT	93,8%	6,3%	52,1%	47,9%
PERDITA DI PROTEINE	Rapporto albumina/ Cr nelle urine	48	0,0%	12,5%	87,5%	100,0%	12,5%	AGREEMENT	95,8%	4,2%	52,1%	47,9%
NEFROLITIASI	Eco renale	48	2,1%	2,1%	95,8%	97,9%	4,2%	AGREEMENT	100,0%	0,0%	77,1%	22,9%
ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE DI NEFROPATIA	IgG	48	8,3%	27,1%	64,6%	91,7%	35,4%	DISAGREEMENT	97,9%	2,1%	35,4%	64,6%
ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE DI NEFROPATIA	Complemento	48	6,3%	20,8%	72,9%	93,8%	27,1%	DISAGREEMENT	97,9%	2,1%	35,4%	64,6%
ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE DI NEFROPATIA	ANA	48	4,2%	22,9%	72,9%	95,8%	27,1%	DISAGREEMENT	100,0%	0,0%	37,5%	62,5%
ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE DI NEFROPATIA	ASMA	48	8,3%	27,1%	64,6%	91,7%	35,4%	DISAGREEMENT	100,0%	0,0%	35,4%	64,6%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	Elettroforesi proteine urinarie	48	2,1%	22,9%	75,0%	97,9%	25,0%	DISAGREEMENT	93,8%	6,3%	39,6%	60,4%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	Cistatina C urinaria	48	8,3%	37,5%	54,2%	91,7%	45,8%	DISAGREEMENT	47,9%	52,1%	22,9%	77,1%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	TmPO4/ GFR	48	14,6%	43,8%	41,7%	85,4%	58,3%	PARERI DISPERSI	45,8%	54,2%	12,5%	87,5%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	Retinol binding protein	48	10,4%	39,6%	50,0%	89,6%	50,0%	PARERI DISPERSI	37,5%	62,5%	20,8%	79,2%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	Beta2-microglobulina	48	10,4%	37,5%	52,1%	89,6%	47,9%	PARERI DISPERSI	93,8%	6,3%	39,6%	60,4%
FUNZIONALITÀ TUBULARE PROSSIMALE	Aminoaciduria	48	16,7%	43,8%	39,6%	83,3%	60,4%	Pareri dispersi	47,9%	52,1%	16,7%	83,3%
STIMA DEL RISCHIO PER IR	Indici di resistenza arterie renali	48	10,4%	25,0%	64,6%	89,6%	35,4%	Pareri dispersi	75,0%	25,0%	6,3%	93,8%

Tabella 2. Risultati relativi alla diagnostica osteoarticolare di secondo livello

di controllo dovranno necessariamente essere riviste.

Nel prossimo futuro lo specialista HIV dovrà gestire un fenomeno inatteso all'inizio dell'epidemia di HIV, ovvero l'invecchiamento dei pazienti con tale patologia. Dovrà essere posta molta attenzione nella gestione medica, ma anche ad una gestione equilibrata delle risorse disponibili. Il paziente anziano ha una serie di necessità che non sempre coincidono con l'uso indiscriminato di strumenti diagnostici.

Un impiego delle risorse disponibili nel settore sociale per migliorare la qualità della vita, ridurre i viaggi frequenti in ospedale dovranno essere obiettivi del medico specialista nei prossimi anni.

Di certo l'alta specializzazione e competenze multidisciplinari apprese in questi anni di infezione da HIV dagli specialisti consentiranno di affrontare al meglio questa ennesima sfida che la medicina ci offre.

#### **Ringraziamenti:**

Barbara Belfiori, Chiara Bellacosa, Paolo Bonfanti, Giorgio Bozzi, Gabriella Chieffo, Elisa Colella, Paola Corsi, Giuseppe De Socio, Chiara Dentone, Mariana Farenga, Vito Fiore, Marco Franzetti, Francesco Maria Fusco, Chiara Gabrielli, Marta Guastavigna, Sergio Lo Caputo, Carla Lovigu, Giordano Madeddu, Paolo Maggi, Marco Mannazzu, Letizia Marinaro, Canio Martinelli, Giovanni Mazzarello, Barbara Menzaghi, Chiara Molteni, Laura Ambra Nicolini, Silvia Nozza, Giancarlo Orofino, Alessandro Pandolfo, Donatella Penoncelli, Piera Pierotti, Marco Pozzi, Tiziana Quirino, Daniele Rosignoli, Francesca Sabbatini, Elena Salomoni, Elisabetta Schiaroli, Nicola Squillace, Lucia Taramasso, Alessandro Tebini, Francesca Vichi, Raffaella Visonà, Paola Vitiello.

**Finanziamenti:** Gilead unrestricted grant ■

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. *Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada*. PLoS One 2013; 18:e81355.
2. Smit M, Brinkmann M, Geerlings S, et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study*. Lancet Infect Dis 2015;15:810-8
3. Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, et al. *Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update December 2016*. New Microbiol 2017; 40:86-88.
4. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202*. J Infect Dis. 2011; 203:1791-801.
5. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. *Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:49-57.
6. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. *Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection*. HIV Clin Trials. 2016; 17:246-266.
7. Di Biagio A, Riccardi N, Rusconi S, et al *Comprehensive Development Agenda on Tenofovir Alafenamide in Clinical Practice*. AIDS Rev. 2018; 20:75-82
8. Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. *Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results*. PS8/4 Abstract16th European AIDS Conference (EACS) Milan, Italy October 25-27, 2017.
9. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, *Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study*. Lancet HIV 2017; 4: 195-204
10. Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. Lancet 2015; 385: 2606-2615.
11. Taiwo BO, Marconi V, Berzins B et al. *Dolutegravir plus lamivudine maintain HIV-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial*. Clin Infect Dis 2018; 17: 1794-1797
12. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. *Phase III SWORD 1&2: switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks*. 44LB Abstract at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Seattle Washington 13-16 February 2017
13. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. *Non-Inferior Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) vs DTG Plus Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) Fixed-Dose Combination in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection—Week 48 Results From the GEMINI Studies*. Abstract TUAB0106LB 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, 23-27 July 2018
14. Borderi M, Angarano G, Antinori A, et al. *Managing the long surviving HIV patient: a proposal for a multidimensional first-level diagnostic assessment*. New Microbiol 2018; 41:112-117