

Infezione da HIV e pandemia COVID19: dieci idee per adeguare la gestione dei pazienti alle sfide del nuovo millennio.

HIV infection and COVID-19 pandemic: ten ideas to adjust patients' management to the new millennium challenges.

Giovanni Cenderello¹, Marco Berruti^{1,2}, Nicola Forni¹, Antonio Di Biagio², Lorenzo Crupi², Crocifissa Fiorella Casuccio³, Katiusha Sciolè¹, Silvia Di Francesco⁴, Marino Anfosso³

¹ SC Malattie Infettive ASL1 Imperiese

² SC Malattie Infettive, Università di Genova

³ SC delle Professione Sanitarie ASL1 Imperiese

⁴ SC Farmacia ASL1 Imperiese

Riassunto

Nel 2019, a livello globale, l'infezione da HIV è stata ancora responsabile di 1,7 milioni di nuovi contagi e 690.000 morti. Le moderne terapie antiretrovirali (*Antiretroviral Therapy*, ART), l'ottimizzazione del follow-up, le nuove tecnologie per supportare il *data sharing* fra professionisti sanitari nella gestione delle persone con infezione da HIV (*people living with HIV*, PLHIV) e nel dispensare la terapia antiretrovirale, sono disperatamente necessari per raggiungere l'ambizioso obiettivo 90-90-90.

Il *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), responsabile della pandemia da *Coronavirus-19* (COVID-19) scoppiata nel 2020, ha costituito una sfida imponente in termini di continuità assistenziale per i medici che si occupano di HIV e PLHIV in tutto il mondo. In questo lavoro promuoviamo la "*up-to-date patient-centred HIV medicine*" e proponiamo dieci idee per migliorare la gestione di HIV nella pratica clinica durante la pandemia da COVID-19.

Abstract

Globally, in 2019, HIV infection was still responsible for 1.7 million new infections and for 690,000 deaths in the same year.

Tailored and new antiretroviral therapy (ART) regimens, individualised follow-up, and new technologies to support data-sharing between health-care professional caring for people living with HIV (PLHIV) and to deliver ART to patients are desperately needed to reach the 90-90-90 ambitious goals. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus, responsible for the Coronavirus-19 (COVID-19) pandemic that spread globally in 2020, posed a huge challenge for PLHIV and HIV physicians worldwide in terms of continuum of care. In this paper we encourage "up-to-date patient-centred HIV medicine" and we provide ten ideas to improve HIV management in clinical practice during the COVID-19 pandemic.

Introduzione

Nel 2019, a livello globale, l'infezione da HIV è stata responsabile di 1,7 milioni di nuovi contagi (range: 1.2 milioni - 2.2 milioni) e 690.000 morti (range: 500,000–970,000) (1).

In Italia, nel 2018, sono state riportate 2.847 nuove infezioni da HIV e, nonostante i continui progressi in termini di screening sono stati notificati 661 nuovi casi di AIDS (2). L'età mediana alla diagnosi è di 39 anni per i maschi e 38 anni per le femmine, con un'incidenza maggiore fra i 25 e i 39 anni (2).

La terapia antiretrovirale (ART), utilizzata in strategia "Treatment as prevention" (TasP), e la profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP) hanno il potenziale per ridurre massicciamente l'insorgenza di nuove infezioni; tuttavia, nessun "approccio unico" riesce a raggiungere l'obiettivo dell'eradicazione (3).

Inoltre, in tempi di difficoltà per i sistemi sanitari, causate dalla pandemia di COVID-19, i servizi integrati dedicati alle PLHIV dovrebbero assicurare la continuità delle cure ed evitare perdite al follow-up dovute alla paura del COVID-19 stesso (4,5).

Autore per la corrispondenza:

Giovanni Cenderello
SC Malattie Infettive ASL1 Imperiese
via G. Borea, 56
18038, Sanremo (IM)

g.cenderello@asl1.liguria.it

Keywords:
HIV, Antiretroviral therapy, PLHIV, COVID-19

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2021; 6(3): 45-49

DOI: 10.19198/JHA31519

La ART su misura, l'individualizzazione del follow-up e le nuove tecnologie per supportare il *data sharing* fra professionisti sanitari nella gestione delle PLHIV e nel dispensare la terapia antiretrovirale, sono disperatamente necessarie (6,7).

In aggiunta, dal quadro epidemiologico italiano si evince come l'invecchiamento dei nuovi pazienti debba essere un uno degli aspetti principali da tenere in considerazione, affrontando efficacemente l'aspetto della multi-morbilità, le poli-farmacoterapie e le coinfezioni; la cura di HIV sta dunque divenendo una sub-specializzazione delle Malattie Infettive che richiede un continuo aggiornamento e il coinvolgimento di altre specialità mediche (es. Medicina Interna, Farmacologia, Geriatria, Igiene) (8).

L'obiettivo di questo lavoro, in una prospettiva di "*up-to-date patient-centred HIV medicine*", è quello di proporre dieci idee per migliorare la gestione di HIV nella pratica clinica durante la pandemia da COVID-19.

Metodi

Il testo di questo articolo in nove punti è suddiviso nei seguenti paragrafi principali: 1) Follow-up su misura per HIV; 2) servizio ambulatoriale per HIV; 3) consulto online per HIV; 4) distribuzione della ART; 5) monitoraggio della ART; 6) condivisione interregionale dei dati clinici; 7) screening proattivo; 8) reparti dedicati ad HIV; 9) formazione dei medici specialisti in HIV; 10) sfide future e conclusioni

Ciascun paragrafo mette in luce come sia possibile implementare ogni aspetto nel contesto della pratica clinica.

1. Follow-up su misura

Grazie alla ART è possibile ottenere la soppressione virale persistente (carica virale <50 copie/ml) e una tempestiva stabilità immunologica (CD4+ >500 cell/mm³), assicurando al paziente un giovamento dal punto di vista immuno-virologico (9,10). Tuttavia, la ART è diventata un trattamento a vita che richiede monitoraggio dei parametri di laboratorio, visite di follow-up e rivalutazioni della terapia in base a bisogni del paziente. In questo scenario diviene cruciale il controllo di effetti collaterali, interazioni con altri farmaci (*drug-drug interactions*, DDI), coinfezioni e disponibilità dei farmaci, con lo scopo di preservare efficacia, sicurezza e, in ultima analisi, aderenza alla terapia e continuità di cura (11,12).

La pianificazione dei controlli ed i costi dovrebbero

essere programmati dal servizio sanitario nazionale, mentre le visite individuali e il monitoraggio dei parametri di laboratorio dovrebbero essere ritagliati in base al profilo del paziente, migliorandone la qualità di vita e diminuendo i costi di assistenza (9). In un contesto di infezione acuta, di paziente *late presenter* e in tutti quei casi in cui sia necessario iniziare la ART, dovrebbe essere tempestivamente impostato un regime terapeutico.

Ad esempio, in caso di soppressione virale, recupero immunologico, buone condizioni fisiche e psichiche, assenza di comorbilità e di fattori di rischio per coinfezioni, buona tolleranza e aderenza del paziente alla terapia, e se il paziente non lamenta disturbi, il monitoraggio dei parametri di laboratorio, lo screening per coinfezioni e i controlli clinici possono essere eseguiti ogni 6-8 mesi (13). Dal lato opposto, se il paziente presentasse comportamenti a rischio per coinfezioni, in caso di obiettivi immuno-virologici non raggiunti e se il regime terapeutico portasse a intolleranza, interazioni o scarsa aderenza, le visite di follow-up dovrebbero essere anticipate, anche a cadenza mensile, con l'obiettivo di provvedere al *counselling*, predisporre opportuni *screening* e semplificare la terapia per migliorare la qualità della vita del paziente (14,15).

2. Servizio ambulatoriale per HIV

Il servizio ambulatoriale dovrebbe essere incentrato sul paziente, offrendo risposte cliniche sia per aspetti riguardanti l'infezione da HIV, sia per le complicazioni legate alla terapia antiretrovirale, alle coinfezioni, all'invecchiamento ed alla profilassi post esposizione (16,17).

Visite programmate in cui ci si avvalga del consulto di altri specialisti diversi da quelli in Malattie Infettive (pneumologo, gastroenterologo, cardiologo, ginecologo, geriatra, immunologo, psicologo, psichiatra, farmacista ospedaliero, mediatore culturale od attività tra pari), può migliorare la continuità di cura del paziente, creando un unico ambiente in cui l'obiettivo perseguito sia l'assistenza per l'infezione da HIV. Questa integrazione può essere portata avanti da un gruppo di ospedali in un'area localizzata.

3. Consulto online

Quando lo scompaginamento delle normali procedure di assistenza previene l'accesso alle cure o quando non sia possibile per il paziente con infezione da HIV raggiungere il servizio ambulatoriale

dedicato, la continuità di cura deve essere comunque assicurata (18). La telemedicina grazie a videochiamate e messaggi di testo, che aiutino a tenere traccia degli appuntamenti e dei giorni di ritiro della terapia, possono compensare il problema creato dall'interruzione dei servizi, evitando l'esposizione a patogeni in tempi di pandemia e offrendo continuità di cure ai nostri pazienti (19). In ogni caso questo approccio non può sostituire la visita in presenza, ma costituisce un nuovo modo di interagire.

4. Distribuzione della ART

Anche in questo caso, qualora sia impossibile o rischioso portare avanti il follow-up delle PLWH secondo le normali modalità a causa di condizioni esterne o inabilità del paziente, dovrebbero essere considerate modalità di consegna della terapia antiretrovirale supportate dalla tecnologia (20).

Nell'Africa sub-sahariana è stata considerata la possibilità la consegna dell'ART tramite drone, così come l'utilizzo di cliniche mobili completamente equipaggiate; questo modifica il paradigma secondo cui sarebbe il paziente a dover raggiungere la ART facendo sì che sia invece la ART a raggiungere il paziente (20).

Il piazzamento strategico di punti di prelievo dove pazienti registrati possano ricevere la terapia personalizzata, associato all'invio di messaggi di testo come promemoria, è un altro esempio di come la consegna della terapia possa essere resa più efficiente e sicura per i pazienti. Inoltre, il ritiro della ART non dovrebbe essere garantito solo mensilmente ma, in accordo con le caratteristiche del paziente (aderenza alla terapia, effettiva presenza ai teleconsulti), potrebbe essere recapitata al paziente la terapia dei 2 o 3 mesi successivi, ottenendo così una riduzione dei costi.

5. Monitoraggio della ART

Al fine di ottenere il terzo "90" (soppressione virale) di UNAIDS, il monitoraggio della terapia può essere migliorato attraverso periodici promemoria testuali per la somministrazione della ART, di sistemi di controllo della carica virale semplificati – point of care (da poter essere utilizzati fuori dai laboratori di riferimento) i cui risultati vengano notificati in diretta al curante, al fine di stabilire in tempo la data di una visita o per la pianificazione di ulteriori test di laboratorio (es. test di resistenza, carica virale, conta CD4+) o la rivalutazione della terapia (21,22).

Indubbiamente il TasP può essere raggiunto solo se i nostri pazienti sono costantemente in soppressione virale, sottolineando come anche i primi due "90" della strategia di UNAIDS siano legati a un efficace monitoraggio della ART. Quest'ultimo implica che lo specialista in HIV sia aggiornato sui nuovi farmaci antivirali in commercio, sui possibili effetti collaterali, sulle interazioni e sulle linee guida nazionali e internazionali, al fine di garantire al paziente la migliore qualità di assistenza possibile (23).

6. Condivisione interregionale dei dati

Una piattaforma interregionale fra i centri di riferimento nazionali per HIV andrebbe realizzata per raggiungere molteplici obiettivi: convogliare e uniformare i dati e la pratica clinica, monitorare i parametri di laboratorio e lo storico dei trattamenti, oltre a discutere i casi più difficili tra specialisti e condividere i dati per realizzare *trials* (24).

L'esperienza della Rete Ligure HIV, oggi estesa anche ad altre malattie infettive come la tubercolosi, permette ai medici di tracciare e monitorare i progressi dei pazienti, la continuità di cure e lo storico dei genotipi e dei regimi di ART. Essa è un esempio di come i servizi sanitari possano garantire un migliore ausilio ai pazienti e ridurre le spese correlate alla ART, grazie a servizi di assistenza interconnessi (25-27).

7. Screening proattivo

Lo *screening* per HIV, con strategia "opt-out", dovrebbe essere parte dell'attività clinica quotidiana nei reparti di Malattie Infettive, nell'assistenza a donne in gravidanza, nell'ambito dei servizi ambulatoriali per infezioni sessualmente trasmissibili, per pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo (es. Oncologia, Emato-Oncologia) e per quelli in attesa di procedure chirurgiche (28). Inoltre, alle persone a rischio dovrebbero essere garantiti *screening* periodici nel contesto di servizi ambulatoriali dedicati oppure in ambiente domestico con dispositivi di *self-testing* e un immediato accesso all'assistenza nel caso di risultato positivo (28).

Tuttavia, lo *screening* proattivo non implica semplicemente testare la popolazione a rischio per infezione da HIV ma anche per epatiti virali (HAV, HBV, HCV, HDV), tubercolosi, infezioni da papilloma virus umano (HPV), infezioni opportunistiche, infezioni sessualmente trasmissibili e virus responsabili di pandemia in PLWH quando questi siano attivamente circolanti (29,30).

Dovrebbe inoltre essere promossa la vaccinazione attiva per tutte quelle patologie prevenibili grazie ai vaccini.

8. Reparti dedicati a HIV

Virus con potenziale diffusione pandemica possono emergere rapidamente causando una crescita esponenziale di pazienti che richiede una altrettanto rapida riallocazione di risorse con la disgregazione dei servizi ambulatoriali e generando paura nell'accesso ai servizi sanitari che possono divenire centro di diffusione della patologia; tutto questo è già stato osservato durante la pandemia COVID19 (18,31). Diviene quindi necessario evitare la riduzione o addirittura l'interruzione dell'attività HIV di routine: in questa prospettiva l'assistenza alle PLHIV deve essere prioritaria. Si potrebbe addirittura teorizzare la creazione di reparti HIV dedicati per pazienti che richiedano il ricovero con personale dedicato e appropriatamente formato (medico, farmacisti, infermieri ed altro personale sanitario) con una stretta connessione con i servizi HIV disseminati sul territorio. Ovviamente l'accesso sia del personale che dei pazienti a tale struttura dovrà essere controllato con rigide misure che escludano cluster pandemici all'interno.

9. Formazione del medico specialista in HIV

La cura di HIV si sta evolvendo rapidamente, pertanto per provvedere ad un'assistenza primaria completa delle PLHIV è necessario per i giovani specialisti avere una solida esperienza in Malattie Infettive, Medicina Interna ed Epidemiologia. Inoltre, gli specialisti in HIV devono essere aggiornati sui nuovi farmaci disponibili, sulle DDI, sulle comorbidità, sulle profilassi pre- e post-esposizione e infine sul *counseling* psicologico alla diagnosi e durante il follow-up (32). La formazione medica continuativa su HIV dovrebbe essere incoraggiata e periodicamente portata avanti per suscitare e dare risposta alle sfide intellettuale incontrate dai medici nella pratica quotidiana (interazioni farmacologiche fra i nuovi regimi ART) e per assistere la persona nel suo complesso piuttosto che per raggiungere semplicemente la soppressione virale (33).

10. Rivoluzione terapeutica

Tra la fine del 2021 e l'inizio del 2022 l'utilizzo in pratica clinica di rilpivirina e cabotegravir iniettabili *long acting* rappresenterà la principale rivoluzione

in terapia antiretrovirale dall'introduzione degli inibitori delle proteasi.

Tali farmaci rappresentano il livello più elevato e raffinato di ART e garantiscono aderenza pari al 100%. I lavori registrativi del farmaco di Swindells (34) e Orkin (35) hanno evidenziato una soppressione virale a 48 settimane rispettivamente nel 93,9% e nel 93,6%. In tali studi la somministrazione del farmaco avveniva con una frequenza di quattro settimane. Successivamente lo studio LATTE 2 (36) ha posto le basi per una somministrata con maggiore intervallo e lo studio ATLAS-2 (37) presentato alla *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* a marzo 2020 ha mostrato sovrapponibilità dei risultati con la somministrazione di tali molecole ogni otto settimane anziché quattro. In base ai criteri di arruolamento definiti dagli studi clinici tra il 20% ed il 40% dei pazienti liguri (valutati tramite la rete ligure) in ART potrebbero accedere a tale trattamento (600-1200 pazienti).

L'utilizzo di tali molecole imporrà una rivoluzione organizzativa dei servizi ambulatoriali oggi basati su un modello ormai obsoleto e non più al passo con i tempi. Infatti, sarà necessario utilizzare un sistema di ALERT per ricordare al paziente le scadenze correlate alla somministrazione dei farmaci, e il richiamo attivo dei pazienti che non si presentano (al fine di evitare insorgenza di resistenze). Inoltre, sarà necessario condividere con Struttura Complessa (SC) Farmacia, Direzione Sanitaria, SC Ingegneria e SC Professioni Sanitarie i percorsi oltreché l'allocazione di strumenti tecnologici e risorse umane. Infatti, la terapia iniettabile richiederà personale dedicato, luoghi ben definiti per conservazione (catena del freddo), preparazione e somministrazione del farmaco. L'introduzione di questi farmaci rappresenta il paradigma di rinnovamento a cui le Strutture Malattie Infettive che si occupano di PLHIV devono mirare per poter superare la sfida del terzo millennio. Pertanto, sarà necessaria una fase preparatoria che coinvolga tutti gli *stakeholders* a livello regionale e successivamente di singole aziende (Fig. 1) entro tempi ben definiti (Fig.2) per evitare di farsi travolgere da questa rivoluzione imminente.

Sfide future e conclusioni

Attualmente è stato implementato nella Regione Liguria il consulto online o via e-mail, dando la possibilità ai pazienti di accedere alle competenze di specialisti in malattie infettive anche durante il *lockdown*.

Attività	Attuatori/Ruoli	Tempi	Risorse e costi
Definizione e sensibilizzazione dei pazienti potenzialmente eleggibili tramite ONLUS, associazioni dei pazienti	Clinici, Responsabili associazioni pazienti	4 settimane	3 ore/settimana medico per formare ONLUS
Creazione di un team multidisciplinare all'interno del singolo ospedale/Azienda per definire il percorso ottimale.	Clinici, Infermieri, Direzione sanitaria, SC Professioni Sanitarie, Ingegneri Gestione	2 settimane	6 ore a settimana per riunione team
Definizione spazi ambulatoriali e slots nelle agende ambulatoriali	Clinici, Infermieri, SC Farmacia	4 settimane	2 ore/settimana
Definizione del numero massimo di pazienti arruolabili per mese (disponibilità farmaco orale)	Clinici e SC Farmacia	ogni mese	1 ora di riunione congiunta
Definizione percorsi del farmaco per il mantenimento della catena del freddo	Direzione Sanitaria, Ingegneria Gestionale, Clinici e SC Farmacia	2 settimane	2 ore di riunione/settimana
Acquisto e posizionamento frigoriferi	Direzione Sanitaria, Ingegneria Clinica, Clinici e SC Farmacia	3 settimane	2 ore di riunione/settimana
Calcolo dei tempi di somministrazione	Direzione Sanitaria, Ingegneria Gestionale, Clinici e SC Farmacia	4 settimane	2 ore di riunione/settimana
Sistema di programmazione appuntamenti con avviso il giorno precedente la somministrazione al paziente e recall	Clinici e SC Professioni Sanitarie	4 settimane	2 ore di riunione/settimana
Formazione del personale medico ed infermieristico per l'eleggibilità e le modalità di somministrazione	Clinici e SC Farmacia	4 settimane	2 ore/settimana
Estensione di protocollo	Tutti gli stakeholders	6 settimane	3 ore/settimana
Condivisione con la rete infettivologica Ligure	Clinici	2 settimane	2 ore/settimana
Applicazione nelle singole aziende	Tutti gli stakeholders	8 settimane	1 ora/settimana

Figura 1. Soggetti coinvolti nella programmazione farmaci iniettivi.

Attività	Tempi	Sett. 1	Sett. 2	Sett. 3	Sett. 4	Sett. 5	Sett. 6	Sett. 7	Sett. 8	Sett. 9	Sett. 10	Sett. 11	Sett. 12	Sett. 13	Sett. 14	Sett. 15	Sett. 16	Sett. 17	Sett. 18
Definizione /sensibilizzazione pazienti potenzialmente eleggibili	4 settimane																		
Creazione team multidisciplinare	2 settimane																		
Formazione personale medico ed infermieristico	4 settimane																		
Definizione spazi ambulatoriali	4 settimane																		
Definizione numero massimo di pazienti arruolabili per periodo	3 settimane																		
Definizione percorsi farmaco (catena del freddo)	2 settimane																		
Acquisto e posizionamento frigoriferi	3 settimane																		
Calcolo dei tempi di somministrazione	4 settimane																		
Definizione programmazione appuntamenti/recall	4 settimane																		
Estensione percorso	6 settimane																		
Condivisione all'interno della rete infettivologica	4 settimane																		
Applicazione singole aziende	8 settimane																		

Figura 2. Tempi di attivazione.

Nel futuro prossimo lo *screening* proattivo per HIV dovrebbe essere incoraggiato tra i medici di medicina generale attraverso corsi dedicati, portati avanti da specialisti in malattie infettive; tutto questo con il fine di facilitare il percorso verso l'assistenza. Dovrebbero essere promossi annualmente corsi post-specializzazione interregionali o nazionali per tutti quegli specialisti che vogliono dedicarsi all'as-

sistenza delle PLHIV. Infine, dovrebbe essere promossa la condivisione interregionale del dato clinico attraverso piattaforma dedicata. Gli obiettivi già menzionati ed evidenziati anche da un board nazionale (38) potrebbero rappresentare i primi passi per migliorare il management dell'infezione da HIV nella pratica clinica, fornendo ai pazienti la nostra migliore assistenza. ■

BIBLIOGRAFIA

- UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics - Fact sheet*. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Epicentro. *Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici*. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-italia>
- Velloza J, Delany-Moretlwe S, Baeten JM. *Comprehensive HIV risk reduction interventions for 2020 and beyond: product choices and effective service-delivery platforms for individual needs and population-level impact*. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019; 4: 423-432.
- Pinto RM, Park S. *COVID-19 Pandemic Disrupts HIV Continuum of Care and Prevention: Implications for Research and Practice Concerning Community-Based Organizations and Frontline Providers*. *AIDS Behav*. 2020; 24: 2486-2489.
- Mantica G, Riccardi N, Terrone C, Gratarola A. *Non-COVID-19 visits to emergency departments during the pandemic: the impact of fear*. *Public Health*. 2020; 183: 40-41.
- Giannini B, Riccardi N, Cenderello G, Di Biagio A, Dentone C, Giacomini M. *From Liguria HIV Web to Liguria Infectious Diseases Network: How a Digital Platform Improved Doctors' Work and Patients' Care*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018; 34: 239-240.
- Ford N, Geng E, Ellman T, Orrell C, et al. *Emerging priorities for HIV service delivery*. *PLoS Med* 2020; 17: e1003028.
- High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. *HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: S1-S18.
- Ministero della Salute. *Piano nazionale di interventi contro HIV ed AIDS*. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf
- D'Arminio Monforte A, Tavelli A, Cozzi-Lepri A, et al. *Icona Foundation Study Group. Virological response and retention in care according to time of starting ART in Italy: data from the Icona Foundation Study cohort*. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75: 681-689.
- Jose S, Delpech V, Howarth A, Burns F et al. *UK CHIC Study Steering Committee. A continuum of HIV care describing mortality and loss to follow-up: a longitudinal cohort study*. *Lancet HIV*. 2018; 5: e301-e308.
- Prinapori R, Giannini B, Riccardi N et al. *Predictors of retention in care in HIV-infected patients in a large hospital cohort in Italy*. *Epidemiol Infect*. 2018; 146: 606-611.
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society- USA Panel*. *JAMA* 2020; 324: 1651-1659.

14. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. *Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children*. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 591-599.
15. Nachega JB, Mugavero MJ, Zeier M, Vitória M, Gallant JE. *Treatment simplification in HIV-infected adults as a strategy to prevent toxicity, improve adherence, quality of life and decrease healthcare costs*. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 357-367.
16. Di Carlo P, Immordino P, Mazzola G, et al. *Determinants of HIV outpatient service utilization according to HIV parameters*. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17: 19611.
17. Di Biagio A, Riccardi N, Signori A, et al. *PrEP in Italy: The time may be ripe but who's paying the bill? A nationwide survey on physicians' attitudes towards using antiretrovirals to prevent HIV infection*. *PLoS One*. 2017; 12: e0181433.
18. Santos G, Ackerman B, Rao A et al. *Economic, Mental Health, HIV Prevention and HIV Treatment Impacts of COVID-19 and the COVID-19 Response on a Global Sample of Cisgender Gay Men and Other Men Who Have Sex with Men*. *AIDS Behav* 2021; 25: 311-321.
19. Jacomet C, Linard F, Prouteau J et al. *E-health. Patterns of use and perceived benefits and barriers among people living with HIV (PLHIV) and their physicians - Part 3: Telemedicine and collection of computerized personal information*. *Med Mal Infect*. 2020; 50: 590-596.
20. Bulstra CA, Hontelez JA, Ogbuoi O, Bärnighausen T. *Which delivery model innovations can support sustainable HIV treatment?* *African Journal of AIDS Research* 2019; 18: 315- 323.
21. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
22. Dorward J, Drain PK, Garrett N. *Point-of-care viral load testing and differentiated HIV care*. *Lancet HIV*. 2018; 5: e8-e9.
23. UNAIDS. *90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1.finalsept2020.pdf>
24. Giannini B, Riccardi N, Cenderello G, Di Biagio A, Dentone C, Giacomini M. *From Liguria HIV Web to Liguria Infectious Diseases Network: How a Digital Platform Improved Doctors' Work and Patients' Care*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018; 34: 239-240.
25. Taramasso L, Dentone C, Alessandrini A, et al. *HIV/HCV Collaborative Liguria Group: Successful anti- retroviral therapy by using unusual antiretroviral combinations in heavily pre-treated patients: Two case reports*. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 831-834.
26. Cenderello G, Fanizza C, Marengo S et al. *Cost per care of the first year of direct antiviral agents in the Liguria Region: a multicenter analysis*. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017; 9: 281-293.
27. Riccardi N, Giannini B, Borghesi ML, et al. *Time to change the single-centre approach to management of patients with tuberculosis: a novel network platform with automatic data import and data sharing*. *ERJ Open Res*. 2018; 4: 00108-2017
28. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. *Revised Recommendations for HIV Testing of adults, Adolescents and Pregnant Women in Health Care Settings*. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>
29. Martínez Sanz J, Vivancos MJ, Sánchez-Conde M et al. *Hepatitis C and HIV combined screening in primary care: a cluster randomized trial*. *J Viral Hepat*. 2021; 28: 345-352.
30. Petruccioli E, Chiacchio T, Navarra A, et al. *Effect of HIV-infection on QuantiFERON-plus accuracy in patients with active tuberculosis and latent infection*. *J Infect*. 2020; 80: 536-546.
31. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, et al. *Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation*. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., editors. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17.
32. Landon BE, Wilson IB, Wenger NS, et al. *Specialty training and specialization among physicians who treat HIV/AIDS in the United States*. *J Gen Intern Med*. 2002; 17: 12-22.
33. Green M. *A letter to a young HIV doctor*. *AIDS*. 2020; 34: 1991-1992.
34. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. *Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression*. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1112-1123.
35. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al *Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection*. *N Engl J Med*. 2020; 382(12): 1124-1135.
36. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. *Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial*. *Lancet*. 2017; 390: 1499-1510.
37. 4. Overton ET, Richmond GJ, Rizzardini G, et al. *Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study*. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. March 8-11, 2020. Boston. Abstract 34.
38. Riccardi N, Cenderello G, Croce D et al. *Nine ideas to improve the clinical management of HIV patients during the COVID-19 pandemic*. *Journal of preventive medicine and Hygiene* 2021; 62: 1s3.