

Rete Ligure HIV: Descrizione di una Coorte Regionale. Ligurian HIV Network: Description of a Regional Cohort.

Lorenzo Crupi¹, Antonio Di Biagio¹, Sara Mora², Mauro Giacomini², Lucia Taramasso¹, Crocefissa Fiorella Casuccio³, Sabrina Bianchi¹, Giovanni Cenderello⁴

¹ Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova

² Department of Informatics, Bioengineering, Robotics and System Engineering (DIBRIS) University of Genoa, Genoa, Italy

³ Struttura Complessa delle Professioni Sanitarie, ASL1 Imperiese, Ospedale Borea, Sanremo

⁴ Struttura Complessa Malattie Infettive ASL1 Imperiese, Ospedale Borea, Sanremo

Riassunto

L'osservazione a lungo termine delle persone con infezione da HIV (PLWH) richiede strumenti tecnologici appropriati e la possibilità di condividere i dati con altri centri e coorti. Descriveremo una coorte di PLWH in follow up presso i centri di Malattie Infettive dell'ospedale San Martino di Genova e dell'ospedale Borea di Sanremo.

La rete Ligure HIV (RLHIV) permette di esportare i dati digitali direttamente e anonimamente dai database ospedalieri. Abbiamo raccolto i dati di una popolazione di PLWH in follow up tra il 2016 e il 2020, includendo tutti i pazienti con almeno una conta dei CD4+ e un esame della carica virale all'anno.

La coorte è composta da 1628 PLWH (1072 maschi). Nel 2020 sono stati visti 1223 pazienti (814 maschi) e 37 decessi osservati complessivamente. Gli stranieri erano 188 (15,37%). Età media ed età media alla diagnosi erano rispettivamente 54 e 35 anni (51 e 35 nel 2016). Il rapporto sessuale è la modalità di trasmissione prevalente: 612 (50,09%) casi. 12 PLWH (0,99%) avevano HIV-RNA >200 copie/mL e 1181 (96,64%) HIV-RNA <50 copie/mL. I pazienti con CD4+ >500 erano 931 (76,12%), e con CD4+ <200 37 (3,03%). Sono state osservate 20 coinfezioni con HCV e HCV-RNA rilevabile (1,64%), mentre erano 140 nel 2016. Il trattamento con Single Tablet Regimens era prescritto a 648 persone (52,98%).

Le PLWH in Liguria invecchiano, nonostante l'aumento dei pazienti stranieri. Il dato sulla trasmissione sessuale corre la con quello nazionale. I livelli medi di CD4+ aumentano e l'obiettivo OMS del 90% dei pazienti in soppressione virale è raggiunto. Il progetto che mira a eradicare la coinfezione con HCV è ben avviato.

Abstract

Long-term observation of people living with HIV infection (PLWH) requires appropriate technological tools and the possibility of sharing data with other centers and cohorts. We will describe a cohort of PLWH at the center of infectious diseases at the Genoa S. Martino Hospital and the Borea Hospital in Sanremo. The Ligurian HIV Network (LHN) allows to export digital data directly and anonymously from hospital databases. We collected data from a population of PLWH during a follow-up period between 2016 and 2020, including patients with at least a CD4+ cell count and a HIV-RNA load for each year.

The cohort is composed by 1628 PLWH (1072 males). It includes 1223 patients (814 males) in 2020, with 37 deaths observed overall. Foreigners were 188 (15,37%). Average age and average age at diagnosis were respectively 54 and 35 years (51 and 35 in 2016). Sexual intercourse was the prevalent method of infection: 612 (50,09%) cases. 12 PLWH (0,99%) had HIV-RNA >200 copies/mL; 1181 (96,64%) had HIV-RNA <50 copies/mL. PLWH with CD4+ >500 were 931 (76,12%), while subjects with CD4+ <200 were 37 (3,03%). Co-infected with HCV and detectable viral load were 20 (1,64%) (140 in 2016). PLWH in treatment with Single Tablet Regimens were 648 (52,98%).

PLWH in Liguria are aging, also increasing are people with non-European geographic origins. Sexual transmission trends are consistent with national trends. The average CD4+ level is increasing and the WHO goal of 90% PLWH in viral suppression has been met. The HCV eradication project in PLWH is well underway.

Autore

per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS Largo R. Benzi 10, Genova, 16132, Italy

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:

HIV, HCV, Clinical Data Management Systems

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2021; 6(3): 51-56

DOI: 10.19198/JHA31520

Introduzione

La popolazione di persone che vivono con infezione da HIV (People Living With HIV, PLWH) sta invecchiando. In futuro, le patologie predominanti in questa popolazione non saranno molto probabilmente le classiche complicanze di AIDS, ma

tutte quelle patologie tipiche dell'invecchiamento e dell'età avanzata (1,2). L'osservazione a lungo termine richiede strumenti tecnologici appropriati che permettano di condividere i dati per studiare meglio, a livello multicentrico, i mutamenti delle coorti a livello demografico, epidemiologico e clinico.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della coorte, modalità di trasmissione, pazienti stranieri, coinfezioni con HCV, trattamento con STR, 2016-2020.

	Anno				
	2016	2017	2018	2019	2020
	n=1146	n=1137	n=1312	n=1352	n=1223
M	733 (63,96%)	725 (63,76%)	861 (65,63%)	892 (65,98%)	814 (66,56%)
F	413 (36,04%)	412 (36,24%)	451 (34,38%)	460 (34,02%)	409 (33,44%)
Stranieri	152 (13,26)	165 (14,51%)	190 (14,48%)	212 (15,68%)	188 (15,37%)
Decessi	12	6	8	6	5
Età media	51	52	53	53	54
Età media alla diagnosi	35	34	35	36	35
Trasmissione					
- eterosessuale	374 (32,64%)	359 (31,59%)	504 (38,39%)	531 (39,27%)	421 (34,47%)
- MSM	131 (11,43%)	138 (12,13%)	207 (15,79%)	225 (16,67%)	191 (15,62%)
- IVDU	340 (29,67%)	338 (29,76%)	416 (31,68%)	400 (29,58%)	319 (26,09%)
- verticale	39 (3,40%)	39 (3,40%)	43 (3,32%)	41 (3,05%)	36 (2,97%)
- ignota	262 (22,86%)	263 (23,12%)	142 (10,82%)	154 (11,43%)	256 (20,93%)
HCV-RNA+	140 (12,22%)	105 (9,23%)	47 (3,58%)	33 (2,37%)	20 (1,64%)
STR	466 (40,66%)	588 (51,72%)	707 (53,89%)	731 (54,07%)	648 (52,98%)

MSM: male sex with male; **IVDU:** intravenous drug user; **STR:** Single Tablet Regimen.

È inoltre utile ricordare come i Clinical Data Management Systems (CDMS) e i networks multicentrici abbiano un ruolo sempre più rilevante nel contesto sanitario (3,4) e come siano un supporto indispensabile per tutte le attività di assistenza (5). L'utilità dell'utilizzo del dato clinico raccolto di routine nell'assistenza è ampiamente dimostrata, ad esempio in fase di reclutamento (6) o nella possibilità di prevedere gli *outcomes* clinici del paziente (7), ma è necessario sviluppare nuovi sistemi e *software applications* per immagazzinare, gestire e analizzare efficientemente la grande mole di dati.

L'obiettivo di questo studio è utilizzare la Rete Ligure HIV (RLHIV), uno strumento tecnologico pensato per facilitare il lavoro del medico nel suo campo della ricerca che dell'assistenza per HIV (8,9), per descrivere una coorte di pazienti in follow up fra il 2016 e il 2020 presso la Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'IRCCS San Martino di Genova e la Struttura Complessa di Malattie Infettive della ASL 1 Imperiese di Sanremo (IM). Lo studio dell'evoluzione dei parametri demografici e clinici, nella popolazione di pazienti HIV presa in esame, restituisce uno scenario che consente da una parte di osservare i risultati ottenuti in termini di assistenza e prevenzione di due realtà ospedaliere presenti sul territorio ligure e, dall'altra, di valutare l'utilità della Rete Ligure HIV come database per implementare studi multicentrici e la sua efficacia nella composizione di coorti rappresentative.

Materiali e metodi

La RLHIV consente di esportare direttamente, in modo anonimo, i dati in formato digitale dai data-

base ospedalieri verso un unico contenitore senza la necessità di un inserimento manuale. È stata presa in esame una popolazione di pazienti con infezione da HIV, seguiti tra il 2016 e il 2020 presso la Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'IRCCS San Martino di Genova ed altri afferenti alla Struttura Complessa di Malattie Infettive della ASL 1 Imperiese di Sanremo (IM).

I dati dei pazienti arruolati sono stati inseriti, in forma anonima e previo consenso informato, all'interno del database della Rete Ligure HIV, utilizzato poi per l'estrazione.

Per ogni paziente l'arruolamento ha richiesto l'inserimento manuale all'interno del database dei dati anagrafici, della modalità di trasmissione (se nota), facendo riferimento alla cartella clinica del paziente. Sono state prese inoltre in considerazione in questa fase le date di diagnosi, di presa in carico e di eventuale decesso del paziente e tutti i regimi terapeutici assunti, tenendo traccia di eventuali cause di interruzione. Tutti gli altri parametri sono stati estratti direttamente dal database della Rete Ligure HIV, tramite interfaccia con i Laboratory Information System (LIS) dei due ospedali.

Abbiamo incluso tutti i pazienti con almeno una visita di follow up all'anno che comprendesse una conta dei CD4+ e un esame della carica virale (HIV-RNA).

Risultati

La **Tabella 1** riassume le caratteristiche demografiche della coorte oltre al dato su modalità di trasmissione, pazienti stranieri, coinfezioni con HCV e pazienti in trattamento con regimi co-formulati.

Pazienti nella coorte

La coorte è composta complessivamente da 1628 PLWH (M:1072; F:556). Il numero dei pazienti è mutato, partendo da 1146 (San Martino 1056; Sanremo 90) nel 2016 e aumentando fino al 2019, con 1352 soggetti (San Martino 1219; Sanremo 133); ha subito un lieve declino nel 2020, stabilizzandosi infine a 1223 persone (San Martino 1089; Sanremo 134). Questa flessione è dovuta a un ritardo nell'inserimento di nuovi pazienti o all'aggiornamento dei dati, a causa della pandemia da COVID-19, ma è importante sottolineare come il dato degli anni pre-pandemia tenda di solito a confermare per ogni parametro in esame il trend del 2020.

I maschi nella coorte rappresentavano nel 2016 il 63,96% del totale mentre le femmine si attestavano al 36,04%. Questo divario è progressivamente aumentato fino al 2020, dove i maschi costituiscono il 66,56% della popolazione.

Età

L'età media della popolazione nella coorte è aumentata da 52 a 54 anni tra il 2016 e il 2020. Nello stesso periodo di osservazione l'età alla diagnosi è rimasta stabile a 35 anni. Il paziente più giovane aveva 4 anni e il più vecchio 95.

La fascia 50-59 anni è rimasta la più rappresentata dal 2016, in cui contava 524 persone (San Martino 494; Sanremo 30) costituendo il 45,72% della coorte, fino al 2020, in cui contava 477 pazienti (San Martino 434; Sanremo 43), rappresentando il 39% della coorte. La fascia 40-49, è stata la seconda più numerosa del 2016, con 270 pazienti che costituivano il 23,56% del totale. Nel 2020 si è osservata una diminuzione del numero assoluto a 190 pazienti che nel complesso costituiscono il 15,54% del campione (portando la fascia 60-69 anni a diventare la seconda più rappresentata nello stesso anno).

Come già affermato, la fascia 60-69 anni è stata terza più numerosa del 2016 con 183 pazienti (San Martino 161; Sanremo 22) che costituivano il 15,97% del totale. L'aumento nel corso del periodo di osservazione a 320 pazienti (San Martino 289; Sanremo 31), il 26,17% della coorte, l'ha portata ad essere nel 2020 la seconda fascia più numerosa.

La fascia 30-39 anni contava, nel 2016, 80 pazienti (San Martino 75; Sanremo 5), il 6,98% della popolazione in esame, rimanendo la quarta più numerosa. Dopo un picco nel 2019 (118 pazienti), nel

2020 era costituita da 111 pazienti che rappresentavano il 9,08% del totale.

I pazienti fra i 18 e i 29 anni sono aumentati da 45 (San Martino 40; Sanremo 5) a 47 (San Martino 40; Sanremo 7) nel periodo di osservazione, con una esigua diminuzione della percentuale sul totale della coorte, da 3,93% a 3,84%. Sono stati la quinta fascia più rappresentata nella coorte solo nel biennio 2016-2017.

Questo posto è stato preso dalla fascia di pazienti over 69, che si è portata dai 40 pazienti (San Martino 36; Sanremo 4) del 2016 ai 75 (San Martino 68; Sanremo 7) del 2020, passando inoltre dal 3,49 al 6,15% del totale del campione. I pazienti di età inferiore ai 18 anni erano 4 nel 2016 e 3 nel 2020, e costituiscono la fascia meno rappresentata, con lo 0,25% del totale al termine del periodo di osservazione.

Tra il 2016 e il 2020 hanno dunque registrato un aumento in percentuale sul totale le fasce più anziane della coorte (60-69 e >69). Un aumento si è registrato anche nella fascia 30-39 anni e, seppur molto esiguo, anche in quella 18-29. Tutti gli altri intervalli presi in considerazione registrano, nello stesso periodo, una diminuzione, sia in numeri assoluti che in percentuale rispetto al totale della popolazione.

Pazienti stranieri

I pazienti di origine straniera erano 152 (13,26%) nel 2016 e in cinque anni sono saliti a 188 (15,37%). Se si analizza il dettaglio dei due ospedali nell'anno 2020, vediamo come a San Martino prevalgono i pazienti di origine sudamericana (52; 4,78%), mentre a Sanremo quelli di origine africana (12; 8,96%).

Decessi

I decessi hanno registrato un progressivo calo negli anni, da 12 nel 2016 a 5 nel 2020. Nel complesso sono stati 37. Il tempo medio trascorso tra la diagnosi e la morte è risultato pari a 17 anni.

Modalità di trasmissione del virus

Il rapporto sessuale non protetto è stata la modalità di trasmissione prevalente con 612 (50,09%) casi; 421 (34,47%) infezioni sono attribuibili a rapporto eterosessuale e 191 (15,62%) a rapporto sessuale non protetto fra maschi. Le infezioni sono aumentate in entrambi i gruppi: rispettivamente dal 32,64% al 34,47% e da 11,43% a 15,62%.

Tabella 2. Distribuzione in classi della carica virale (HIV-RNA) (copie/mL), 2016-2020.

HIV-RNA (cp/ml)	Anno				
	2016	2017	2018	2019	2020
< 50	1058 (92,48%)	1055 (93,53%)	1179 (93,72%)	1295 (95,85%)	1181 (96,64%)
50-200	33 (2,88%)	36 (3,19%)	46 (3,66%)	34 (2,52%)	29 (2,37%)
200-1000	14 (1,22%)	16 (1,42%)	15 (1,19%)	8 (0,59%)	6 (0,49%)
1000-10.000	14 (1,22%)	10 (0,89%)	10 (0,79%)	7 (0,52%)	3 (0,25%)
>10.000	25 (2,19%)	11 (0,98%)	8 (0,64%)	7 (0,52%)	3 (0,25%)

Tabella 3. Distribuzione in classi della conta di linfociti CD4+ (cell/mm³), 2016-2020.

CD4+ (cell/mm ³)	Anno				
	2016	2017	2018	2019	2020
<200	55 (4,80%)	55 (4,84%)	54 (4,12%)	48 (3,55%)	37 (3,03%)
200-349	131 (11,43%)	118 (10,38%)	123 (9,39%)	106 (7,84%)	102 (8,34%)
350-500	185 (16,14%)	184 (16,18%)	196 (14,94%)	188 (13,91%)	153 (12,51%)
>500	775 (67,63%)	780 (68,60%)	939 (71,57%)	1010 (74,70%)	931 (76,12%)

Tra gli eterosessuali aumentano in proporzione i maschi, passando dal 46,52% del 2016 al 48,86% del 2020 mentre le femmine, pur rimanendo il genere più rappresentato in ogni anno considerato, diminuiscono dal 53,48% al 51,14%.

I casi di infezione tra gli utilizzatori di droghe endovenose erano 319 (26,09%) nel 2020, con una scarsa diminuzione rispetto al 2016 (29,67%). In questo gruppo domina nettamente il genere maschile (70,57%) il cui dato percentuale addirittura aumenta rispetto a quello 2016 (68,82%). Rimangono stabili anche le trasmissioni verticali che passano in 5 anni dal 3,40% al 2,97% del totale. La modalità di contagio è sconosciuta o non riportata nel 20,93% dei casi.

Carica virale

Se osserviamo la distribuzione in classi della carica virale per ogni anno in esame (**Tabella 2**), vedremo che il numero di PLWH con HIV-RNA al di sotto delle 50 copie/mL è aumentata in 5 anni e in entrambi i centri, da 1058 (92,48%) a 1181 (96,64%). I pazienti con HIV-RNA tra 50 e 200 copie/mL erano 33 (2,88%) nel 2016 e sono andati incontro a un piccolo decremento nel 2020 (2,37%). I pazienti con HIV-RNA sopra le 200 copie/mL erano 12 (<1%) nello stesso anno (200-1,000: 0,49%; 1,000-10,000: 0,25%; > 10,000: 0,25%), contro i 53 (4,83%) soggetti del 2016 (200-1,000: 1,22%; 1,000-10,000: 1,22%; > 10,000: 2,19%).

Linfociti CD4+

La media del nadir dei CD4+ aumenta complessivamente all'interno della coorte (da 241 a 268 cell/mm³) e nei due ospedali nei 5 anni di osservazione,

così come la media dei CD4+ per ogni anno (da 671 a 751 cell/mm³).

Analizzando la distribuzione in classi della conta di linfociti CD4+ nei 5 anni (**Tabella 3**), vediamo come ci sia stata una riduzione nella percentuale di PLWH con una conta dei linfociti CD4+ inferiore alle 200 cell/mm³, da 55 (4,80%) a 37 (3,03%) e tra 200 e 350 cell/mm³ da 131 (11,43%) a 102 (8,34%).

I pazienti con una conta superiore alle 350 cell/mm³ erano 1084 (88,63%) nel 2020, con un aumento percentuale se comparati ai 960 (83,77%) del 2016. È importante sottolineare come questo incremento sia dovuto principalmente a un aumento del numero delle PLWH con un livello di CD4+ superiore a 500 cell/mm³, da 775 (67,63%) a 931 (76,12%). Al contrario i pazienti con CD4+ tra 350 e 500 cell/mm³ sono diminuiti in 5 anni, dal 16,14% al 12,51%.

Coinfezione con HCV

I pazienti co-infetti con il virus dell'epatite (HCV) e una carica virale rilevabile HCV-RNA sono diminuiti da 140 (12,22%) a 20 (1,64%).

Single tablet regimens (STR)

I pazienti in trattamento con single tablet regimens (STR) sono aumentati in cinque anni, da 466 (40,66%) a 648 (52,98%).

Discussione

Questo è il primo lavoro di analisi delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti incluse in due coorti differenti, con una casistica di oltre 1500 pazienti (circa due terzi delle persone con HIV in Liguria).

Rappresenta un ottimo punto di partenza per ampliare i dati a simili coorti regionali o nazionali.

I risultati evidenziano il progressivo invecchiamento dei pazienti liguri affetti da HIV. Tale evidenza è di cruciale importanza poiché richiederà una puntuale programmazione sociale basata sui bisogni di pazienti che presentano un'età biologica superiore a quella anagrafica (10).

Inoltre, l'analisi sui farmaci sottolinea come i STR stiano diventando lo standard of care. I benefici che esse garantiscono come praticità, emivita prolungata oltretutto riduzione del *pill burden*, rappresentano un ulteriore vantaggio per una popolazione in progressivo invecchiamento (11).

Bisognerà tuttavia tenere conto della funzionalità renale dei pazienti, che rappresenta talvolta un limite alla prescrizione.

La prevalenza dei rapporti sessuali non protetti come metodo di trasmissione dell'infezione è in linea con il dato nazionale (12).

In particolare, la maggioranza dei casi sono ascrivibili a rapporti eterosessuali che pure aumentano in maniera meno significativa rispetto ai contagi nei pazienti con trasmissione tra maschi che fanno sesso con maschi.

Aumentano i pazienti stranieri in entrambi i centri ed in particolare a San Martino, dove quelli di origine sudamericana sono i più rappresentati; questo dato conferma il contesto sociale genovese, in cui si ha una forte presenza della comunità sudamericana che lavora stabilmente. A Sanremo prevalgono invece i pazienti di origine africana. Anche in questo caso l'analisi del contesto sociale ci aiuta a interpretare il risultato: la vicinanza di Sanremo a Ventimiglia e al confine con la Francia fa supporre che l'ospedale intercetti molti pazienti provenienti dai centri di accoglienza che necessitano di assistenza per HIV e altre patologie.

Tutti i valori dei CD4+ sono in aumento e pochissimi pazienti sono sotto la soglia delle 200 cell/mm³.

In realtà rimane però basso il numero di CD4+ alla presentazione, sinonimo di una presentazione tardiva all'osservazione clinica. Ricordiamo che nel 2019 la Liguria ha registrato la più alta incidenza di casi di AIDS in Italia (12).

La maggior parte dei pazienti hanno HIV-RNA <50 copie/mL, raggiungendo quindi l'obiettivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di ottenere il 90% delle PLWH in soppressione virale (13).

Le coinfezioni con HCV sono in netto calo, coerentemente con la tendenza dei contagi di HIV tra i tossicodipendenti e soprattutto con la possibilità di eradicazione di HCV garantita dai nuovi farmaci antivirali.

Nonostante i risultati, lo studio presenta alcuni limiti: non è infatti comprensivo di tutta la popolazione con infezione da HIV nella regione, a causa di ritardi nell'implementazione dei *software*. Alcuni dati sono ancora mancanti, sarebbe ad esempio importante estendere il periodo di osservazione ad anni antecedenti il 2016; la storia terapeutica, soprattutto per quei pazienti trasferiti da altri centri è spesso carente; per alcuni manca, inoltre, il dato riguardante la nazione di nascita.

Questo primo tentativo di raccolta aiuterà comunque a completare i data gap.

In conclusione, la RLHIV rappresenta uno strumento tecnologico di ausilio ai medici nella cura dei pazienti con infezione da HIV. Le sue caratteristiche la rendono efficace nella composizione di coorti rappresentative e soprattutto nella fase di arruolamento dei pazienti. È nostra opinione che il suo utilizzo routinario nell'assistenza e nella valutazione dei risultati clinici potrebbero permettere una più puntuale organizzazione dei servizi sanitari.

Consentendo inoltre di estrarre i dati in modo automatico e di condividerli con altre coorti, potrebbe avere un ruolo fondamentale nell'implementazione di ampi studi multicentrici, aiutando il decisore politico nell'orientare i bisogni di assistenza futuri. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. *HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty*. Rev Esp Geriatr Gerontol 2018; 53: 105-110.
2. Cohen J, Torres C. *HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging*. Ageing Res Rev 2017; 36: 117-124.
3. El Emam K, Jonker E, Sampson M, Krleža-Jerić K, Neisa A. *The Use of Electronic Data Capture Tools in Clinical Trials: Web-Survey of 259 Canadian Trials*. J Med Internet Res 2009; 11: e8.
4. Hing E, Hsiao C-J. *Electronic medical record use by office-based physicians and their practices: United States, 2007*. Natl Heal Stat Rep 2010; 1-11.
5. Whiting-O'Keefe QE. *A Computerized Summary Medical Record System Can Provide More Information Than the Standard Medical Record*. JAMA J Am Med Assoc 1985; 254: 1185-1192.

6. Dugas M, Lange M, Müller-Tidow C, Kirchhof P, Prokosch H-U. *Routine data from hospital information systems can support patient recruitment for clinical studies.* Clin Trials 2010; 7: 183-189.
7. Williams J, Cheung W, Cohen D, Hutchings H, Longo M, Russell I. *Can randomised trials rely on existing electronic data? A feasibility study to explore the value of routine data in health technology assessment.* Health Technol Assess (Rockv) 2003; 7: 1-117.
8. Fraccaro P, Pupella V, Gazzarata R, Dentone C, Cenderello G, De Leo P, et al. *The Ligurian Human Immunodeficiency Virus Clinical Network: A Web Tool to Manage Patients With Human Immunodeficiency Virus in Primary Care and Multicenter Clinical Trials.* Med 20 2013; 2: e5.
9. Giannini B, Mora S, Gazzarata R, Di Biagio A, Cenderello G, Dentone C, et al. *The Ligurian HIV Network: How Medical Informatics Standards Can Help Clinical Research.* Stud Heal Technol Inf 2019; 264: 1666–7.
10. Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, Quiros-Roldan E, Girardi E, Mammone A, et al. *Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study.* PLoS One 2017; 12: e0186638.
11. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. *Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPP0 cohort study.* J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2879-2886.
12. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligo B. *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2019.* Not ISS 2020; 33: 3-59.
13. UNAIDS. *90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.* https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf 2014.