ISSN 2499-5819
Journal of HIV and ageing

JHA

Journal of HIV and Ageing

Pag 51 | La gestione del paziente con infezione HIV nell'epoca attuale di terapia antiretrovirale.
| *Antonio Di Biagio*

Pag 52 | Progressione dell'aterosclerosi subclinica nei pazienti HIV-positivi naïve che iniziano una terapia antiretrovirale comprendente un inibitore dell'integrasi.
| *Leonardo Calza*

Pag 58 | HIV infection and vascular aging.
| *Elisa Mattachini*

Pag 62 | Strategia di implementazione dell'aderenza alla vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione HIV-positiva: l'esperienza di Udine.
| *Angela Londero*

Pag 65 | Cause di ricovero ed outcome del paziente con infezione da HIV nei reparti di terapia intensiva.
| *Marco Berruti*

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in Abbonamento Postale 70% - LO/MI

Rivista Scientifica Trimestrale

2019 settembre

www.jhamagazine.net

3

JHA
Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2019 Volume 4 – Numero 3 - settembre 2019

Editors-in-chief (Executive Editors)
Paolo Bonfanti, Lecco
Giuseppe De Socio, Perugia
Antonio Di Biagio, Genova
Giordano Madeddu, Sassari
Paolo Maggi, Napoli

Associate Editors
Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Canio Martinelli, Firenze
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)
Laura Ambra Nicolini, Genova
Giancarlo Orofino,Torino
Giustino Parruti, Pescara
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)
Nicola Squillace, Monza
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee
Andrea Antinori, Roma
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Milano
Stefano Bonora, Torino
Leonardo Calza, Bologna
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Davide Croce, Varese
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Andrea Gori, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari
Stefano Mora, Milano
Giuseppe Nunnari, Catania
Massimo Puoti, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano

Editorial coordinator
Elena Ricci, Milano

Graphic designer
Andrea Benzoni, Varese

Editor
Peperosso srl
Viale Monte Santo 1/3
20100 Milano
www.peperosso.it
formazione@peperosso.it
T. +39.02.74281173
F. +39.02.29510473

Managing Director
Roberto Maestri

Editorial Coordinator
Lorenza Gulli

Graphic
Concreo Srl, Varese

Printing
AGF Spa - Sesto Ulteriano (MI)

ACID FREE

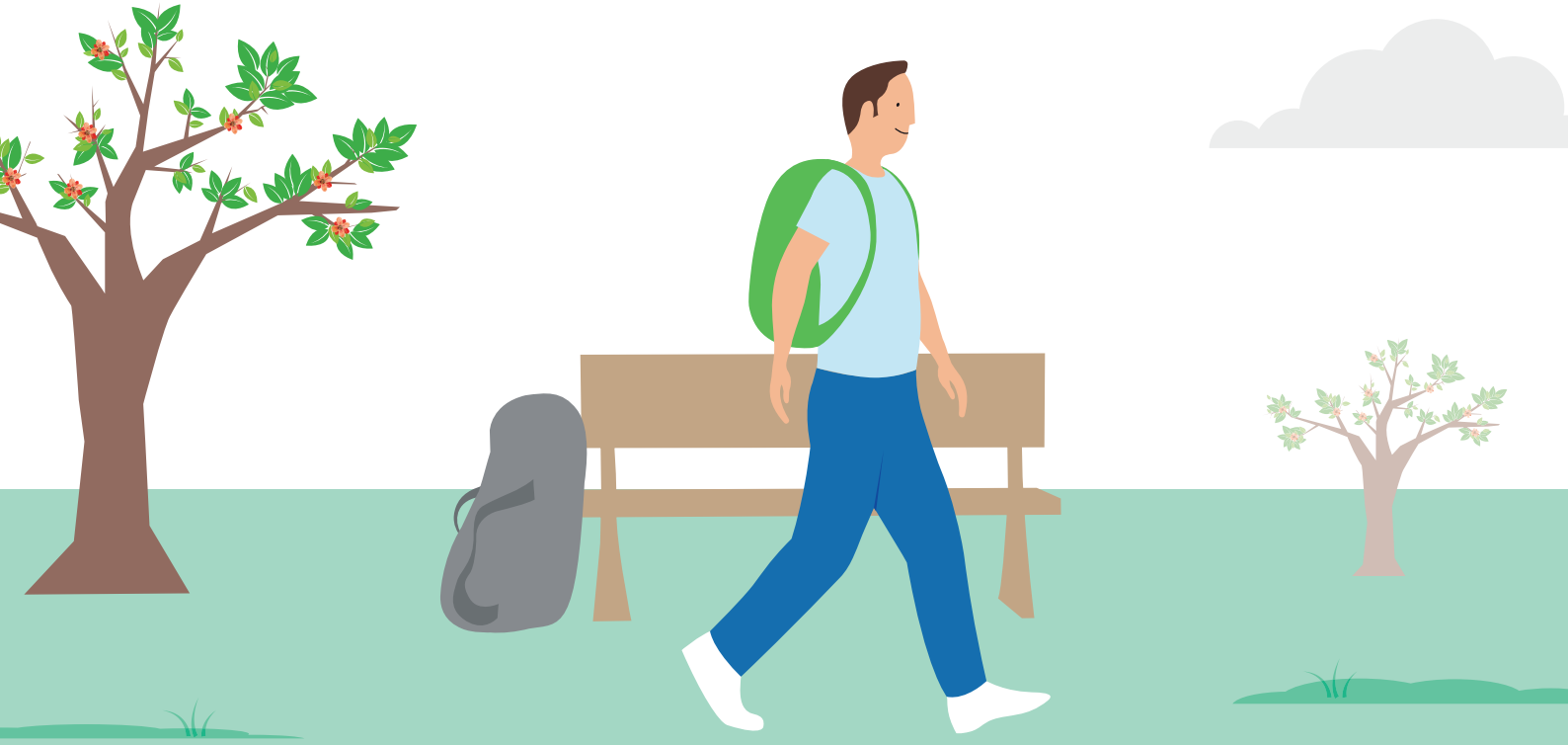
Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638
Journal of HIV and ageing

PER I PAZIENTI VIROLOGICAMENTE SOPPRESSI[1]

Juluca
dolutegravir/rilpivirina

2-DRUG REGIMEN[1]



- **Basato sulla potenza di Dolutegravir**, in 1 singola compressa[1,2]
- **Efficacia non-inferiore** vs i regimi a 3 farmaci*[2]
- Mantenimento della **soppressione virologica a lungo termine**[3]
- **Profilo di tollerabilità nel lungo termine** consistente con quello osservato con i singoli componenti[3]
- **Numero minore di ARV** vs un regime a 3 farmaci; TDF, TAF e ABC-free[1]

* Regimi a 3 farmaci di confronto negli studi SWORD-1&2
Juluca è bioequivalente alla compressa di dolutegravir 50 mg e alla compressa di rilpivirina 25 mg somministrato con un pasto.[1]

Classe di rimborsabilità: H Prezzo al Pubblico: € 1.308,11. Juluca (dolutegravir/rilpivirina) 50mg/25mg Flacone da 30 compresse rivestite con film. A.I.C. n. 046638019/E (confezione da 30 compresse). Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo (RNRL)

1. Juluca, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. **2.** Llibre JM et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet 2018;391:839-849. **3.** Aboud M et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet HIV 2019 Jul 12. pii: S2352-3018(19)30149-3. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30149-3.

PM-IT-DGR-ADVT-190001 DEPOSITATO PRESSO L'AIFA IN DATA 02/09/2019 RCP incluso nella rivista

ViiV Healthcare

La gestione del paziente con infezione HIV nell'epoca attuale di terapia antiretrovirale.

Management of HIV-infected patients in the current age of antiretroviral therapy.

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

In questi 4 anni di pubblicazioni la nostra rivista ha raccontato dell'evoluzione della gestione del paziente con HIV. Appare evidente sfogliando i numeri precedenti di JHA come l'approccio alla persona con infezione da HIV sia in continua evoluzione. La ricerca costante del quarto 90 è oramai l'obiettivo prioritario per molti centri italiani che seguono i pazienti con infezione da HIV. Quarto 90 che vuol dire vivere con HIV, e nonostante l'infezione, avere una buona qualità di vita.

Quest'ultimo numero di JHA è uno spaccato delle nuove sfide che l'infettivologo esperto di HIV/AIDS deve affrontare quotidianamente. Ma è anche l'evidenza che molti dei nostri centri italiani hanno ben presente le problematiche attuali e la cura del paziente con HIV non si ferma esclusivamente alla conta dei CD4+ ed alla determinazione della viremia plasmatica. Rischio cardiovascolare, invecchiamento, vaccinazioni, e patologie infettive non aids definenti rappresentano una buona parte del lavoro quotidiano.

Il primo lavoro, Calza et al. (1), è dedicato alla progressione dell'aterosclerosi nei pazienti che iniziano una terapia HIV con inibitore della integrasi. L'articolo successivo, Mattacchini et al. (2), analizza tramite una recente revisione della letteratura la relazione esistente tra l'infezione da HIV e l'invecchiamento vascolare.

La malattia cardiovascolare non è solo una delle comorbosità più frequenti nei pazienti con infezione da HIV ma anche la prima causa di morte secondo un lavoro basato su autopsie recentemente pubblicato (3.) In tema di vaccinazioni, Londero et al (4) offrono una esperienza di implementazione delle strategie vaccinali. In questo caso la strategia preventiva riguarda lo *Streptococcus pneumoniae* agente patogeno molto spesso responsabile di infezione nel paziente con infezione da HIV (5). Berruti et al. (6) infine presentano un esperienza monocentrica sulle cause di ricovero dei pazienti con infezione da HIV. Questo lavoro svolto in un grande ospedale regionale con un DEA di II livello rende ancora più evidente il beneficio della terapia antiretrovirale.

Come riportato nelle righe introduttive di questo editoriale ci troviamo di fronte a nuove sfide, più ampie e più eterogenee. Non bisogna però abbassare la guardia sul fronte della terapia antiretrovirale, è mandatorio utilizzare al meglio i farmaci a disposizione senza eccessi ma anche senza risparmio, farci guidare dai test di resistenza ma anche ascoltare, quando possibile, le richieste dei pazienti.

Obbiettivo comune sarà quello di raggiungere il quarto novanta, senza però trascurare i primi tre 90 identificati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come prioritari.

BIBLIOGRAFIA

1. Calza L, Borderi M, Colangeli V, Granozzi B, Malosso P, Viale P. *Progressione dell'aterosclerosi subclinica nei pazienti HIV-positivi naïve che iniziano una terapia antiretrovirale comprendente un inibitore dell'integrasi.* JHA 2019; 4: 52-7.

2. Mattachini E, Scuteri A, Sofia F. *Infezione da HIV e invecchiamento vascolare.* JHA 2019; 4: 58-61

3. Nizami S, Morales C, Hu K, Holzman R, *Rapkiewicz A Trends in Mortality From Human Immunodeficiency Virus Infection, 1984-2016: An Autopsy-Based Study.* Arch Pathol Lab Med 2019 doi: 10.5858/arpa.2019-0144-OA.

4. Londero A, Gallo T, Miceli S, et al. *Strategia di implementazione dell'aderenza alla vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione HIV-positiva: l'esperienza di Udine.* JHA 2019; 4: 62-4.

5. Taramasso L, Liggieri F, Cenderello G, et al. *Bloodstream infections in patients living with HIV in the modern cART era.* Sci Rep 2019; 9: 5418.

6. Berruti M, Sarteschi G, Pincino R, Magnasco L, Del Puente F, Di Biagio A. *Cause di ricovero ed outcome del paziente con infezione da HIV nei reparti di terapia intensiva.* JHA 2019; 4: 65-9.

Autore per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive
Padiglione Specialità Complesse, Piano -2
Ospedale Policlinico San Martino di Genova
Largo R. Benzi 10,
16132 Genova

adibiagioa@gmail.com

Keywords:
HIV; vaccination; vascular aging; non-opportunistic infection.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(3): 51

DOI: 10.19198/JHA31477

Progressione dell'aterosclerosi subclinica nei pazienti HIV-positivi naïve che iniziano una terapia antiretrovirale comprendente un inibitore dell'integrasi.

Subclinical atherosclerosis progression in HIV-positive patients starting an antiretroviral therapy including an integrase inhibitor.

Leonardo Calza, Marco Borderi, Vincenzo Colangeli, Bianca Granozzi, Pietro Malosso, Pierluigi Viale

Clinica Malattie Infettive, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna.

Autore per la corrispondenza:

Prof. Leonardo Calza
Clinica Malattie Infettive, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Via G. Massarenti, 11- 40138 Bologna
Tel. 051 2143353
Fax 051 343500

leonardo.calza@unibo.it

Keywords:
HIV, raltegravir; elvitegravir; dolutegravir; intima-media thickness; ecocolordoppler

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(3): 52 - 57

DOI: 10.19198/JHA31478

Riassunto

La malattia cardiovascolare è divenuta oggi una delle comorbosità più frequenti nei pazienti con infezione da HIV, ma disponiamo di dati molto limitati relativi all'effetto dei diversi regimi antiretrovirali sulla velocità di progressione della malattia aterosclerotica. Abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico sui pazienti HIV-positivi naive alla terapia antiretrovirale che hanno iniziato una terapia con abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir (TAF/FTC + RAL) o tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c), valutando la progressione di malattia aterosclerotica mediante ecocolor-doppler carotideo effettuato al baseline e dopo 12 mesi di terapia. Sono stati arruolati complessivamente 77 pazienti (61 maschi), con età media di 44.6 anni: 25 nel gruppo 1, 24 nel gruppo 2 e 28 nel gruppo 3. Le caratteristiche basali dei pazienti erano sovrapponibili nei tre gruppi. Complessivamente 73 pazienti (94.8%) hanno completato il follow-up di 12 mesi ed effettuato un ecocolor-doppler carotideo al baseline e al termine del follow-up. Dopo 12 mesi l'IMT medio a livello della biforcazione carotidea era 0.745 mm nel gruppo ABC/3TC/DTG, 0.752 mm nel gruppo TAF/FTC + RAL e 0.716 mm nel gruppo TAF/FTC/EVG/c. L'aumento di IMT medio alla biforcazione carotidea e negli altri distretti esaminati a 12 mesi rispetto al valore basale è risultato statisticamente non significativo in tutti i gruppi. In conclusione, la terapia con ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL o TAF/FTC/EVG/C per 12 mesi nei pazienti naïve ha condotto ad un incremento medio dell'IMT non significativo e sovrapponibile per i tre regimi antiretrovirali.

Abstract

Cardiovascular disease has become one of the most common comorbidities among HIV-infected patients, but available data about the correlation between antiretroviral drugs and progression rate of atherosclerotic disease are still limited. We have performed an observational, prospective study involving HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive, adult patients who started an antiretroviral regimen including abacavir/lamivudine/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), tenofovir alafenamide/emtricitabine + raltegravir (TAF/FTC + RAL) or tenofovir alafenamide/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c). The progression rate of atherosclerosis has been assessed by carotid Doppler ultrasonography at baseline and after 12-month follow-up. Seventy-seven patients have been enrolled into the study: 61 males, with mean age of 44.6 years: 25, 24 and 28 patients in the ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL and TAF/FTC/EVG/c groups, respectively. The baseline features of the enrolled patients were comparable across the three groups. Overall, 73 patients (94.8%) completed the 12-month follow-up with both baseline and 12-month carotid ultrasonographies. At 12 months, the mean intima-media thickness (IMT) at the carotid bifurcation was 0.745 mm in ABC/3TC/DTG group, 0.752 mm in TAF/FTC + RAL group, and 0.716 mm in TAF/FTC/EVG/c group. The mean increase in IMT at the carotid bifurcation and at other sites at 12 months was comparable across the three groups, and not statistically significant in each group. In conclusion, the initial antiretroviral therapy with ABC/3TC/DTG, TAF/FTC + RAL or TAF/FTC/EVG/c for 12 months led to a comparable and not significant increase in the progression rate of carotid atherosclerosis.

Introduzione

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha ridotto drasticamente la mortalità per sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e notevolmente prolungato l'attesa media di vita dei pazienti con infezione da HIV, divenuta sovrapponibile a quella della popolazione generale (1).

Parallelamente alla diminuzione dell'incidenza

di malattie opportunistiche AIDS-definenti e all'aumento dell'età media dei pazienti, si è assistito negli ultimi anni all'aumento della prevalenza di comorbosità non direttamente associate all'infezione da HIV, quali la malattia cardiovascolare, le epatopatie croniche, la malattia renale, l'osteopenia/osteoporosi e varie forme di neoplasie. Queste complicanze rappresentano oggi le cause più frequenti di mortalità tra i pazienti HIV-positivi e riconoscono una patogenesi complessa e multifattoriale, derivando anche, oltre che dai fattori di rischio tradizionali, dall'azione diretta del virus e dallo stato di infiammazione/immunoattivazione sistemica da esso indotto (2, 3).

La malattia cardiovascolare è divenuta oggi, a seconda della diversa area geografica, la prima o la seconda causa di morte nei pazienti con infezione da HIV. L'aterosclerosi sistemica, infatti, procede più rapidamente nelle persone HIV-positive rispetto alla popolazione generale, conducendo ad una maggiore incidenza di infarto miocardico ed eventi cerebrovascolari, che inoltre si manifestano in una fascia di età più precoce. Questa malattia aterosclerotica accelerata è il risultato di un'elevata prevalenza tra i soggetti HIV-positivi dei fattori di rischio tradizionali (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete, uso di stupefacenti, etc.), ma anche dello stato di infiammazione cronica persistente nei pazienti con viremia soppressa per effetto di molteplici fattori (viremia residua, traslocazione microbica, coinfezioni, etc.) (4-6).

Infine, il ruolo della terapia antiretrovirale in questo ambito appare controverso. Se da un lato infatti la terapia di combinazione, sopprimendo la replicazione virale, in generale riduce il rischio cardiovascolare, dall'altro lato gli studi di coorte hanno evidenziato il ruolo di alcuni farmaci antiretrovirali nel determinare un modesto ma significativo aumento del rischio di infarto miocardico e ictus cerebrale. I dati sulla correlazione tra specifici regimi antiretrovirali e velocità di progressione della malattia aterosclerotica sono però tuttora alquanto limitati (7-10).

A questo riguardo abbiamo condotto uno studio osservazionale prospettico sui pazienti della nostra Clinica, naive alla terapia antiretrovirale, che hanno iniziato una terapia triplice comprendente dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat, per valutare la velocità di progressione dell'aterosclerosi mediante EcocolorDoppler carotideo durante i primi 12 mesi di trattamento.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico, della durata di 12 mesi, sui pazienti adulti con infezione da HIV-1, naive alla terapia antiretrovirale, afferenti agli Ambulatori della Clinica di Malattie Infettive del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna tra il Gennaio 2016 e il Dicembre 2017 e che hanno iniziato la terapia antiretrovirale con un regime farmacologico costituito da abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG) o tenofovir alafenamide/emtricitabina più raltegravir (TAF/FTC + RAL) o tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (TAF/FTC/EVG/c).

I criteri di inclusione comprendevano: età >18 anni; regolare follow-up clinico e laboratoristico durante i 12 mesi successivi all'arruolamento; aver effettuato un EcocolorDoppler dei tronchi sovraortici (TSA) entro 1 mese dall'inizio della terapia antiretrovirale.

I criteri di esclusione comprendevano: precedente diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (infarto miocardico, cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare) o diabete mellito; interruzione o variazione della terapia antiretrovirale durante il follow-up di 12 mesi; aderenza alla terapia antiretrovirale <95%; mancanza di un follow-up regolare per almeno 12 mesi; diagnosi di AIDS; conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/mm^3; tossicodipendenza attiva; alcolismo; gravidanza o allattamento.

I pazienti arruolati sono stati monitorati con visite ed esami di laboratorio ogni 4 mesi per 12 mesi a partire dal momento dell'arruolamento. Durante ogni visita sono stati valutati anamnesi, esame obiettivo, pressione arteriosa, circonferenza addominale (CA), peso, altezza, indice di massa corporea (body mass index, BMI), eventuali eventi avversi, aderenza al trattamento, terapie concomitanti. L'aderenza al trattamento è stata valutata mediante la somministrazione di un questionario. Gli esami di laboratorio sono stati effettuati dopo un digiuno di almeno 8 ore e comprendevano: emocromo completo con sottopopolazioni linfocitarie, HIV RNA, profilo lipidico (trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL), glucosio, insulina, aspartato amino-transferasi (AST), alanina-amino-transferasi (ALT), bilirubina frazionata, urea, creatinina, acido urico, calcio, fosforo, creatina-fosfochinasi (CPK), lipasi, esame del sedimento urinario. Il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica a 10 anni è stato calcolato mediante l'algoritmo dell'American Heart Association/American College of Cardiology del 2013 (11).

Gruppi	ABC/3TC/ DTG	TAF/FTC + RAL	TAF/FTC/ EVG/c
N. pazienti	25	24	28
N. maschi (%)	19 (76)	19 (79)	23 (82)
N. caucasici (%)	24 (96)	24 (100)	27 (96)
Età media ± DS (anni)	43.9 ± 14.7	44.8 ± 15.2	44.4 ± 13.8
Omosessuali/eterosessuali/TD	11/10/4	12/10/2	15/9/4
N. pazienti con infezione cronica da HCV (%)	2 (8)	1 (4.2)	3 (10.7)
N. pazienti con infezione cronica da HBV (%)	1 (4)	1 (4.2)	2 (7.1)
Conta linfociti T CD4 ± DS (cell./mm3)	376 ± 148	391 ± 177	365 ± 152
HIV RNA ± DS (Log 10 copie/mL)	4.2 ± 1.5	4.4 ± 1.7	4.5 ± 1.8
N. pazienti fumatori (%)	14 (56)	12 (50)	17 (61)
N. pazienti con ipertensione arteriosa (%)	3 (12)	4 (17)	5 (18)
Concentrazione colesterolo tot. ± DS (mg/dL)	214 ± 35	211 ± 44	206 ± 39
Concentrazione colesterolo LDL ± DS (mg/dL)	141 ± 29	137 ± 25	131 ± 23
Concentrazione trigliceridi ± DS (mg/dL)	226 ± 85	231 ± 93	219 ± 77
N. pazienti con colesterolo tot. >200 mg/dL (%)	16 (64)	14 (58)	18 (64)
N. pazienti con trigliceridi >200 mg/dL (%)	19 (76)	16 (67)	20 (71)
Rischio cardiovascolare a 10 anni ± DS (%)	5.9 ± 1.8	6.4 ± 2.1	6.1 ± 1.6
CA ± DS (cm)	90.3 ± 11.1	89.2 ± 13.1	89.8 ± 11.7
BMI ± DS (Kg/m2)	24.2 ± 4.4	24.5 ± 4.9	24.6 ± 5.2
N. pazienti in terapia con statina (%)	8 (32)	9 (37)	10 (36)

Le variabili continue sono espresse come valore medio + una deviazione standard (DS). ABC/3TC/DTG, abacavir/lamivudina/dolutegravir; TAF/FTC + RAL, tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir; TAF/FTC/EVG/c, tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat; TD, tossicodipendente iniettivo; HCV, virus dell'epatite C; HBV, virus dell'epatite B; LDL, lipoproteine a bassa densità; CA, circonferenza addominale; BMI, indice di massa corporea.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti arruolati nello studio.

L'HIV RNA è stato determinato mediante la metodica COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germania), con limite di sensibilità posto a 50 copie/mL.

L'EcocolorDoppler dei TSA è stato ripetuto dopo 12 mesi (± 1 mese) dall'inizio della terapia antiretrovirale. L'EcocolorDoppler dei TSA (arteria carotide comune, biforcazione carotidea ed arteria carotide interna) è stato eseguito nel nostro Policlinico dallo stesso ecografista utilizzando un ecografo "Philips HDI 5000 power colour-Doppler" con sonda 7.5-MHz (Koninklijke Philips Electronics, Eindhoven, the Netherlands). In ogni valutazione ecografica il paziente è stato posto in posizione supina a riposo per almeno 10 minuti prima dell'esame. L'ecografista ha valutato l'arteria carotide comune, la biforcazione carotidea e almeno i primi 2 cm dell'arteria carotide interna durante la fase telediastolica. Durante la valutazione la testa del paziente era iper-estesa ed extra-ruotata dal lato opposto. La valutazione morfologica delle lesioni carotidee è stata effettuata usando sia l'ecografia sia il metodo color-Doppler per meglio definire il profilo delle lesioni e valutare lo spessore medio-intimale (intima-media thickness, IMT). Nel dettaglio, si definisce placca carotidea una lesione con IMT ≥1.2 mm in qualunque sede, in conformità con le Linee Guida dell'European Society of Cardiology (12).

I dati sono presentati come media ± una deviazione standard (DS) per quanto riguarda i dati descrittivi, mentre le comparazioni tra i gruppi sono state effettuate mediante lo Student t test, il Mantel-Haenszel χ^2 test o il Fisher exact test (quando appropriati), con il livello di significatività statistica pari a $p<0.05$.

Risultati

Sono stati arruolati complessivamente 77 pazienti, di cui 61 maschi e 75 di etnia caucasica, con età media pari a 44.6 anni. Nel gruppo ABC/3TC/DTG sono stati inclusi 25 pazienti, nel gruppo TAF/FTC + RAL 24 e nel gruppo TAF/FTC/EVG/c 28. Le caratteristiche demografiche, epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche al baseline dei pazienti arruolati sono riassunte nella ***Tabella 1*** e sono risultate sovrapponibili nei tre gruppi.

Al momento dell'arruolamento, il valore medio dei linfociti T CD4 era 388 cell/mm^3 e quello dell'HIV RNA era 4.3 log10; 21 pazienti (27.3%) avevano una viremia basale >100,000 copie/mL. La concentrazione media di trigliceridi era 227 mg dL, quella di colesterolo totale 212 mg/dL, quella di colesterolo LDL 135 mg/dL; l'ipercolesterolemia era presente in 48 pazienti (62.3%) e l'ipertrigliceridemia in 55 (71.4%). I pazienti fumatori erano 43 (55.8%), una diagnosi di ipertensione arteriosa era presente in 12 pazienti (15.6%), il valore medio del BMI era 24.4 Kg/m^2 e il rischio medio a 10 anni di malattia cardiovascolare aterosclerotica era pari al 6.2%.

Al termine del follow-up 4 pazienti sono stati esclusi dallo studio perché non si sono sottoposti all'EcocolorDoppler previsto dopo 12 mesi dall'arruolamento.

I valori medi basali dell'IMT nei tre gruppi a livello delle arterie esaminate (carotide comune, biforcazione carotidea e carotide interna) sono riportati nella Tabella 2 e risultano tra loro sovrapponibili. Le variazioni dell'IMT in ciascun gruppo tra il valore basale e quello misurato dopo 12 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale a livello dei tre distretti arteriosi sono riportati sempre nella ***Tabella 2***.

Complessivamente nella popolazione arruolata dopo 12 mesi di terapia antiretrovirale si è registrato un incremento dell'IMT medio pari a 0.019 ± 0.013 mm a livello dell'arteria carotide comune, 0.021 ± 0.016 mm a livello della biforcazione carotidea e 0.025 ± 0.018 mm a livello dell'arteria carotide interna. La variazione dell'IMT medio dopo 12 mesi rispetto al valore basale è risultata sovrapponibile nei tre gruppi e non significativa in ciascun gruppo ***(Tabella 2)***.

Al baseline è stata riscontrata la presenza di placche carotidee in 2 pazienti (8%) nel gruppo ABC/3TC/DTG, in 3 (12.5%) nel gruppo TAF/FTC + RAL e in 3 (10.7%) nel gruppo TAF/FTC/EVG/c, senza differenze significative tra i gruppi. Dopo 12 mesi, la prevalenza di placche carotidee è rimasta invariata in ciascuno dei tre gruppi ***(Figura 1)***.

Per quanto concerne i parametri lipidici, la variazione dopo 12 mesi del colesterolo totale medio è stata +6.3 mg/dL nel gruppo ABC/3TC/DTG, + 4.5 mg/dL nel gruppo TAF/FTC + RAL, + 9.2 mg/dL nel gruppo TAF/FTC/EVG/c (variazione non significativa rispetto al valore medio basale in ciascun gruppo). La variazione dopo 12 mesi del valore medio dei trigliceridi è stata +11.6 mg/dL nel gruppo ABC/3TC/DTG, + 9.8 mg/dL nel gruppo TAF/FTC + RAL, + 19.8 mg/dL nel gruppo TAF/FTC/EVG/c (variazione significativa rispetto al valore medio basale solo nel gruppo TAF/FTC/EVG/c, p=0.023).

La variazione del BMI dopo 12 mesi è risultata sovrapponibile nei tre gruppi e non significativa in ogni gruppo. L'incremento del BMI medio è stato pari a 0.49 Kg/m2 nel gruppo ABC/3TC/DTG, 0.52 Kg/m^2 nel gruppo TAF/FTC + RAL e 0.47 Kg/m^2 nel gruppo TAF/FTC/EVG/c.

Al termine del follow-up di 12 mesi, complessivamente 72 pazienti (93.5%) presentavano la viremia soppressa (HIV RNA <50 copie/mL) e l'incremento medio dei linfociti T CD4 è stato pari a 186 cell/mm^3 (range, 54-353 cell/mm^3).

Arteria carotide comune

Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.725 ± 0.211	+0.021 ± 0.011	0.078
TAF/FTC + RAL	0.711 ± 0.236	+0.018 ± 0.013	0.102
TAF/FTC/EVG/c	0.709 ± 0.198	+0.017 ± 0.015	0.431

Biforcazione carotidea

Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.722 ± 0.233	+0.023 ± 0.018	0.189
TAF/FTC + RAL	0.736 ± 0.251	+0.016 ± 0.012	0.317
TAF/FTC/EVG/c	0.693 ± 0.218	+0.024 ± 0.016	0.276

Arteria carotide interna

Gruppo	IMT basale (mm)	Variazione (mm)	p*
ABC/3TC/DTG	0.698 ± 0.254	+0.029 ± 0.017	0.092
TAF/FTC + RAL	0.713 ± 0.231	+0.022 ± 0.016	0.301
TAF/FTC/EVG/c	0.705 ± 0.242	+0.027 ± 0.019	0.149

**p riferito alla variazione tra il valore basale e il valore dopo 12 mesi.*
ABC/3TC/DTG, abacavir/lamivudina/dolutegravir; TAF/FTC + RAL, tenofovir alafenamide/emtricitabina + raltegravir; TAF/FTC/EVG/c, tenofovir alafenamide/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat; IMT, intima-media thickness (valore espresso come media tra arteria carotide destra e arteria carotide sinistra).

Tabella 2. Variazioni del valore medio dello spessore medio-intimale carotideo dopo 12 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale.

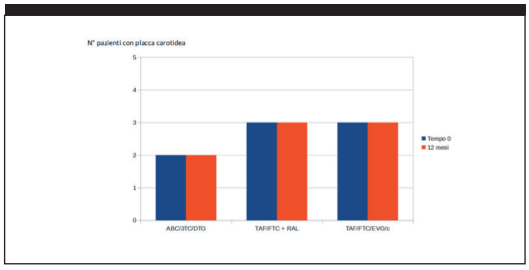


Figura 1. Prevalenza di placche carotidee nei tre gruppi all'inizio della terapia antiretrovirale e dopo 12 mesi.

Tutti e tre i regimi farmacologici sono stati complessivamente ben tollerati in quanto gli effetti collaterali sono risultati non frequenti e generalmente di modesta entità in ciascun gruppo. L'effetto collaterale riportato più spesso è rappresentato dai disturbi gastrointestinali che sono stati riferiti da 6 pazienti (24%) nel gruppo ABC/3TC/DTG, da 5 (21%) nel gruppo TAF/FTC + RAL e da 8 (28%) nel gruppo TAF/FTC/EVG/c.

Discussione

In letteratura gli studi sull'associazione tra classi di farmaci antiretrovirali e velocità di progressione della malattia aterosclerotica sono ancora oggi scarsi e non del tutto concordi.

Alcuni dati hanno evidenziato un potenziale ruolo degli inibitori della proteasi nell'accelerare la progressione del danno vascolare. Uno studio di coorte ha valutato la variazione dell'IMT all'EcocolorDoppler carotideo, oltre a quella del calcium score coronarico, in 211 pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale. Dopo un follow-up di 6 anni, oltre ai fattori di rischio tradizionali (età, fumo, dislipidemia, diabete), anche un basso valore nadir dei linfociti T CD4+ e l'uso degli inibitori della proteasi sono risultati associati ad un maggiore incremento dell'IMT carotideo (13). Un altro studio osservazionale cross-sectional ha riscontrato in 80 pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale una correlazione significativa tra aterosclerosi subclinica e trattamento con inibitori della proteasi (14). Una meta-analisi di 57 studi clinici ha analizzato la correlazione della malattia aterosclerotica con infezione da HIV, terapia antiretrovirale e uso degli inibitori della proteasi, dimostrando un valore medio più elevato di IMT carotideo nei pazienti HIV-positivi in terapia e, con particolare evidenza, in trattamento con la suddetta classe di farmaci (15).

Nello studio di coorte PREVALEAT II sono stati valutati i pazienti advanced naive (ovvero con conta di linfociti T CD4+ <200 cellule/mm^3) che hanno iniziato una terapia antiretrovirale comprendente efavirenz, atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, analizzando sia la variazione dell'IMT carotideo sia quella della flow mediated vasodilation (FMD) e di alcuni marcatori sierici di infiammazione. Dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento, i pazienti in terapia con darunavir/ritonavir hanno evidenziato un rischio significativamente maggiore di incremento dell'IMT rispetto a quelli in terapia con efavirenz (16).

In uno studio osservazionale pilota su 12 pazienti con coinfezione da HIV-HCV che hanno effettuato uno switch della terapia antiretrovirale ad un regime duplice costituito da un inibitore della proteasi con ritonavir più maraviroc, si è osservata dopo 48 settimane una significativa riduzione dell'IMT carotideo in 6 pazienti, mentre non si è verificata alcuna variazione significativa dell'IMT negli altri 6 casi (17).

Al momento gli unici dati sull'effetto degli inibitori dell'integrasi sulla progressione dell'aterosclerosi valutata mediante EcocolorDoppler dei TSA sono quelli ricavati dallo studio randomizzato A5257, che ha confrontato efficacia e tollerabilità nei pazienti naive di tre regimi antiretrovirali costituiti da tenofovir disoproxil/emtricitabina più atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o raltegravir. Nel sottostudio A5260s, infatti, è stata analizzata in 328 pazienti la variazione dell'IMT carotideo associata ai tre regimi farmacologici e dopo 144 settimane di trattamento si è osservato un incremento significativamente minore dell'IMT nei pazienti trattati con atazanavir/ritonavir rispetto a quelli trattati con darunavir/ritonavir, mentre nel gruppo in terapia con raltegravir si è riscontrato un incremento dell'IMT intermedio rispetto a quelli associati ai due inibitori della proteasi (18).

Il nostro studio, pur con i limiti di uno studio osservazionale prospettico condotto su un campione limitato di pazienti, ha dimostrato che l'inizio della terapia antiretrovirale con un regime farmacologico comprendente dolutegravir (associato ad abacavir/lamivudina), raltegravir (associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina) o elvitegravir/cobicistat (associato a tenofovir alafenamide/emtricitabina) non ha prodotto dopo 12 mesi effetti significativi sulla velocità di progressione della malattia aterosclerotica. In particolare, i tre regimi con inibitori dell'integrasi non hanno prodotto incrementi statisticamente significativi dell'IMT né della prevalenza di placche carotidee rilevati mediante EcocolorDoppler dei vasi epiaortici. Il trattamento con i tre inibitori dell'integrasi non ha neppure prodotto un aumento significativo del peso corporeo, del BMI e dei parametri lipidici, ad eccezione di un aumento statisticamente significativo dei trigliceridi osservato nel gruppo trattato con elvitegravir/cobicistat.

Tra i limiti dello studio va sottolineato come nei tre regimi siano presenti due diversi backbone nucleosidici/nucleotidici (abacavir/lamivudina o tenofovir alafenamide/emtricitabina), per cui i risultati finali potrebbero risentire non solo dell'effetto dell'inibitore dell'integrasi, ma anche del diverso backbone utilizzato.

In attesa di nuovi e più ampi studi randomizzati che possano approfondire le nostre conoscenze al riguardo, la terapia antiretrovirale iniziale con inibitore dell'integrasi (dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat) sembra dunque priva di effetti rilevanti sulla progressione della malattia aterosclerotica e risulta pertanto un'opzione terapeutica vantaggiosa rispetto alla comorbosità cardio-metabolica, in particolare nei pazienti con rischio cardiovascolare di base da moderato a elevato. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, et al. *Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population.* Lancet HIV 2014; 1: e32-e40.

2. Petoumenos K, Law M. *HIV infection and comorbidities: a complex mix.* Lancet HIV 2015; e265-e266.

3. Hunt PW. *HIV and aging: emerging research issues.* Curr Opin HIV AIDS 2014; 9: 302-308.

4. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunedeficiency virus disease.* J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2506-2512.

5. Boyd A, Meynard JL, Morand-Joubert L, Michon A, Boccara F, Bastard JP, et al. *Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunedeficiency virus infection.* PloS One 2014; 9: e113876.

6. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, et al. *Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study.* PloS One 2019; 14: e0214735.

7. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH. *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction.* JAMA Intern Med 2013; 173: 614-622.

8. Siedner MJ. START or SMART? *Timing of antiretroviral therapy initiation and cardiovascular risk for people with human immunodeficiency virus infection.* Open Forum Infect Dis 2016; 3: ofw032.

9. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atheroslcerosis.* AIDS 2009; 23: 1059-1067.

10. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A. *High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis.* Atherosclerosis 2015; 240: 197-204.

11. 2013 ACC/AHA *Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation 2014; 129(25 Suppl 2): S49-S73.

12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. *The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012).* Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.

13. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. *Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort.* J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64: 51-57.

14. Godoi ET, Barndt CT, Lacerda HR, Godoi JT, Oliveira DC, Costa GF, et al. *Intima-media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals.* Arq Bras Cardiol 2017; 108: 3-11.

15. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. *Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function.* Atherosclerosis 2015; 242: 109-116.

16. Maggi P, Bellacosa C, Leone A, Volpe A, Ricci ED, Ladisa N, et al. *Cardiovascular risk in advanced naive HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: comparison of three different regimens – PREVALEAT II cohort.* Atherosclerosis 2017; 263: 398-404.

17. Maggi P, Bruno G, Perilli F, Saracino A, Volpe A, Santoro C, et al. *Effects of therapy with maraviroc on the carotid intima media thickness in HIV-1-HCV coinfected patients.* In Vivo 2017; 31: 125-131.

18. Stein JH, Ribaudo HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TT, Yan M, et al. *A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness.* AIDS 2015; 29: 1775-1783.

Infezione da HIV e invecchiamento vascolare.
HIV infection and vascular aging.

Elisa Mattachini, Federica Sofia, Angelo Scuteri
School of Geriatrics - Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences - University of Sassari - Sassari (Italy)

Autore per la corrispondenza:

Elisa Mattachini
School of Geriatrics
Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences
University of Sassari
Sassari (Italy)

elisa.mattachini@gmail.com

Keywords:
HIV; vascular aging; arterial stiffness; anti-retroviral therapy; pulse wave velocity; cardiovascular risk.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(3): 58 - 61

DOI: 10.19198/JHA31479

Riassunto

L'avvento della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha significativamente migliorato l'aspettativa di vita degli individui affetti da HIV, rendendola una malattia cronica e trattabile.
L'infezione da HIV ha un legame ben documentato con le malattie cardiovascolari, con evidenza non solo di una maggiore aterosclerosi, ma anche di un'aumentata rigidità vascolare. Infatti, la rigidità arteriosa, un indice di invecchiamento vascolare valutabile clinicamente in modo non invasivo attraverso la velocità dell'onda pressoria carotido-femorale (cf-PWV), è risultata essere associata all'insorgenza di eventi cardiovascolari e declino cognitivo. La letteratura concorda sul fatto che i pazienti con HIV mostrano un rischio maggiore di eventi cardiovascolari aterosclerotici a causa di una vasculopatia complessa e ad eziologia polifattoriale, che combina gli effetti della terapia antiretrovirale, l'azione del virus da HIV stesso, l'infiammazione cronica e i disturbi metabolici. Per questo motivo, in questa popolazione è di fondamentale importanza l'applicazione di misure preventive, al fine di ridurre non solo il rischio cardiovascolare, ma anche il prematuro declino cognitivo.

Abstract

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly improved life expectancy among individuals with HIV infection, turning it into a chronic and manageable disease.
HIV infection has a well-documented link to cardiovascular disease, with evidence not only of greater atherosclerosis but also of increased vascular stiffness. Indeed, arterial stiffness and aging, clinically evaluated noninvasively as carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), has emerged as a risky condition for cardiovascular events and cognitive decline. Literature agrees that HIV+ patients show higher risk of atherosclerotic cardiovascular events because of a complex and polyfactorial vasculopathy, combining the effects of antiretroviral therapy and HIV virus itself, chronic inflammation and metabolic disturbances. For this reason, preventive interventions in this population are important to lessen not only cardiovascular risk, but also premature cognitive decline.

Global situation and trends

Since the beginning of the epidemic, more than 70 million people have been infected with the HIV virus and about 35 million people have died of HIV. Globally, 37.9 million (32.7-44 million) people were living with HIV at the end of 2018. An estimated 0.8% (0.6-0.9%) of adults aged 15-49 years worldwide are living with HIV, although the burden of the epidemic continues to vary considerably between countries and regions. The WHO African region remains most severely affected, with nearly 1 in every 25 adults (4.1%) living with HIV and accounting for nearly two-thirds of the people living with HIV worldwide (1).
Gains continue to be made against HIV, especially in testing and treatment. An estimated 23.3 million of the 37.9 million people living with HIV globally were on treatment, more than three times as many as in 2010 (2).
Effective use of highly activated antiretroviral therapy (HAART) has improved life expectancy among people living with HIV infection. Treatment scale-up contributed to a decrease in the mortality rate from a peak of 1.7 million (1.3-2.4 million) in 2004 to 770 000 (570 000-1 100 000) in 2018 (3).

Changing paradigm of care

The advent of HAART has prolonged the survival of HIV+ individuals, turning acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) into a chronic and manageable disease.
In 1986, the median survival for a person with HIV infection was 10 years; currently, more than 85% of patients with HIV infection survive more than 10 years (4).
As a result of advances in treatment of HIV infection, traditional risk factors and chronic debilitating illnesses have become more important proportionally as major causes of morbidity and mortality for many patients.

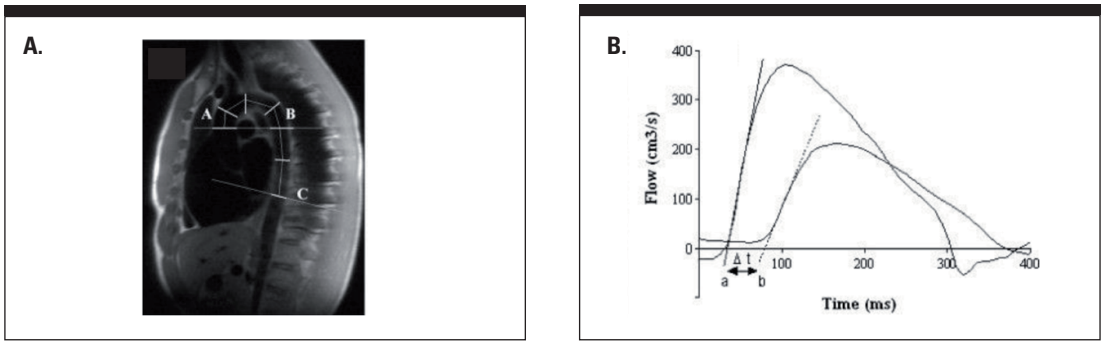


Figure 1. Calculating pulse wave velocity. A. Distance Δx was taken as the total distance between
A. (ascending aorta) and C (abdominal aorta). This was calculated using the sum of the distances between the centre points of lines drawn at 45°, 90° and 135° to the scan level.
B. Aortic flow/time curves used to calculate the arrival times of aortic pulse waveform. Δt represents the time (m/s) between the intercepts (b-a) of the tangents to the curve at the half maximal point of flow in the ascending aorta (a) and the abdominal aorta (b). (28)

Consequently, in the HAART era, the goals of therapy have shifted from simply keeping patients alive to maintaining good quality of life and effectively treating comorbidities. Management of HIV-infected patients must now include the prevention and treatment of concomitant diseases such as chronic kidney disease, diabetes, HCV coinfection and cardiovascular (CV) complications (5).

Cardiovascular risk among people living with HIV infection is multifactorial, and involves the HIV infection itself, duration of infection, immune activation, chronic low-grade inflammation and HAART-related metabolic disturbances. Identifying HIV+ patients at higher cardiovascular risk is of great clinical importance (6).

The role of antiretroviral therapy

HAART includes a combination of protease inhibitors (PIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and integrase strand transfer inhibitors (InSTIs).

The benefit of HAART on mortality in HIV+ patients is undeniable. However, the appearance of metabolic alterations at the basis of the increased risk of cardiovascular events was described a few years after its introduction (7).

Adverse metabolic effects attributed to HAART include dyslipidemia, increased blood pressure, and insulin resistance (8). The incidence of diabetes in HIV-positive men under HAART has been reported as over four times higher than in HIV-negative individuals (9). The drugs most often associated with diabetes are PIs and some NRTIs (10). Furthermore, certain PIs have been also associated with a dyslipidemic profile. NNRTIs, instead, generally result in a more favorable lipid profile than PIs (11).

Some studies suggest that the prevalence of hypertension is increased in HIV-positive individuals on HAART (12), even though the role of HIV and HAART in the pathogenesis of hypertension is not clear. To confirm this, in 2016 Dimala et al. observed that HIV patients on HAART were twice more likely to suffer from hypertension than patient HAART-naïve (13).

In conclusion, various cardiovascular risk factors can be induced or strengthened by HAART, leading to an increased risk for myocardial infarction (14). The detrimental effect of HAART on arterial wall properties (15) and atherosclerotic plaque formation was proposed as a potential mechanism for the above finding. In addition to atherosclerotic disease, arterial stiffness may affect arterial function and increase the risk of cardiovascular events.

Relationship among arterial stiffness, HIV infection and HAART

Modern non-invasive techniques are widely available to estimate aortic stiffness and, thus, evaluate vascular health. Carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) is the gold standard, as it is non-invasive, relatively easy to perform and reliable after repeated measurements (16). Other methods, such as measuring central systolic blood pressure (BP) and augmentation index ***(Figure 1)***, are more affected by pathophysiological conditions, medications, heart rate and age, which make them less reliable (17).

In recent years, great emphasis has been placed on the role of arterial stiffness, indexed as cf-PWV, in the development of cardiovascular diseases. Indeed, the measure of arterial stiffness has been found to better stratify individual risk of multiple organ damage (18) and to be a powerful predictor of cardiovascular mortality (19).

A growing body of evidence has demonstrated that structural and functional changes occur in the large arteries following HIV infection. Schillaci et al. reported higher aortic stiffness in the group of HIV+ patients than in the uninfected control group (HIV-) (20) and a significant association between aortic stiffness and HIV infection and its severity (21).

Conversely, the impact of HIV infection treatment on aortic stiffness is still controversial: some recent cross-sectional studies observed that antiretroviral therapy is associated with deleterious vascular effects, while others reported no significant associations (22).

Notably, several factors observed in HAART and described above have been reported as independent determinants of greater cf-PWV, such as metabolic syndrome (23), BP levels and variability (24,25), chronic inflammation (26).

Therefore, the association between PWV and HAART is influenced by several factors: from duration of treatment to the prescribed class of antiretroviral drug, from changes in cardiovascular risk factors to chronic inflammation (27).

Arterial stiffness and cognitive decline among HIV+ patients

Assessment of arterial elasticity is clinically important as it correlates with the pathogenesis of a large spectrum of cardiovascular and non-cardiovascular outcomes, such as kidney disfunction and several types of cognitive deficits. As HIV+ patients are aging, they are at greater risk of cognitive decline and dementia (29).

Despite the proven relationship between HIV serostatus and cf-PWV, only few studies were conducted evaluating the effects of vascular stiffness on the cognitive decline among HIV+ patients.

HAART has greatly reduced medical morbidity and mortality with HIV infection, but high rates of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) continue to be reported (30).

In 2018, Huck et al. confirmed that HIV-infected patients with high-risk features including AIDS history and longer PIs use had faster decline in neuropsychological performance compared with HIV+ patients without these features (31). Notably, studies identified different patterns of neurocognitive impairment (NCI): patients HAART-naïve had more impairment in motor skills, cognitive speed, and verbal fluency, whereas HIV patients undergoing HAART therapy showed memory and executive function impairment (30).

A link between persistent viral suppression and greater slope of decline in neuropsychological test performance runs counter to expectation, but it could be explained by deleterious effects of long-term potent HAART use on central and cerebral vasculature, including greater arterial stiffness (28).

Interestingly, greater arterial stiffness has been linked to cognitive decline (32). Independent or synergistic pathophysiological pathways linking cf-PWV and risk of dementia concerns cerebral microcirculation damage (32), endothelial damage (33), left ventricular hypertrophy (34), and greater susceptibility to hypotensive episodes (35), supporting the notion that increased pulsatile load is deleterious for cerebral vasculature (17,36). To confirm this, Scuteri et al. recently confirmed that cf-PWV is a strong predictor of loss in cognitive function, independent of age, sex and education, remarking the importance of prevention as a critical goal (32).

Conclusion

HAART has dramatically prolonged life-expectancy in HIV+ patients. Although its benefits are undeniable, HAART adverse effects on arterial aging, clinically measurable as described above with cf-PWV, may not be innocent features. In fact, arterial aging is associated with greater risk of cardiovascular morbidity and cognitive decline. For this reason, given the increase in cardiovascular related mortality and decline in neurophysiological performance in HIV-infected patients treated with HAART, identifying those at higher risk is of great clinical importance. All considered, the data collected confirmed the positive risk-benefit ratio of HAART, that significantly improved the prognosis for many individuals with HIV infection in the last decades. ■

REFERENCES

1. WHO - *World Health Organization web site on HIV/AIDS, Global Health Observatory data GHO,* 2019 update.

2. UNAIDS Global Report 2019.

3. Aberg J. *Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 50: 54-64.

4. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-60. [PubMed: 9516219].

5. Manfredi R, Sabbatani S, Agostini D. *Trend of mortality observed in a cohort of drug addicts of the metropolitan area of Bologna, North-Eastern Italy, during a 25-year-period.* Coll Antropol 2006; 30: 479-88. [PubMed: 17058511].

6. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. *HIV and coronary heart disease: time for a better understanding.* J Am Coll Cardiol 2013; 61: 511-23.

7. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. *Data Collection On Adverse Events Of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.* N Engl J Med. 2003; 349: 1993-2003 [correction published in N Engl J Med. 2004; 350: 955].

8. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen TH, Chevenne D, Capeau J, Rozenbaum W. *Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART).* Diabetes Metab 1999; 25: 225–32.

9. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS Cohort Study. Arch Intern Med.* 2005; 165: 1179-84.

10. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, et al. *Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D: A: D) study.* J Int AIDS Soc. 2012; 15: 17426.

11. Anastos K, Lu D, Shi Q, et al. *Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 45: 34-42.

12. Palacios R, Santos J, Garcia A, et al. *Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients.* HIV Med. 2006; 7: 10-5.

13. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. *Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naive Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. PLoS One.* 2016; 11: e0148100.

14. Study Group. *Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D: A: D) Study.* JID 2010; 201: 318-30.

15. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. *Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV positive patients.* N Engl J Med. 1998; 339: 1093-9 [retraction published in N Engl J Med. 2002; 347: 140].

16. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.* Eur Heart J. 2006; 27: 2588–605.

17. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. *American Heart Association Council on Hypertension Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association.* Hypertension. 2015; 66: 698–722.

18. Scuteri A, Rovella V, Alunni Fegatelli D, Tesauro M, Gabriele M, Di Daniele N. *An operational definition of SHATS (Systemic Hemodynamic Atherosclerotic Syndrome): Role of arterial stiffness and blood pressure variability in elderly hypertensive subjects. Int J Cardiol.* 2018; 263: 132-7.

19. Scuteri A, Lakatta, EG. *Bringing prevention in geriatrics: Evidences from cardiovascular medicine supporting the new challenge.* Exp. Gerontol. 2013; 48: 64-8.

20. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection.* Hypertension 2008; 52: 308-13.

21. Luisa Helena Maia Leite, Ariel Cohenb, Franck Boccara. *HIV infection and aortic stiffness, Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110: 495-502.

22. Eira M, Bensenor IM, Dorea EL, Cunha RS, Mill JG, Lotufo PA. *Potent antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection increases aortic stiffness.* Arq Bras Cardiol 2012; 99: 1100-7.

23. Scuteri A, Najjar SS, Orrù M, et al. *The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study.* Eur Heart J. 2010; 31: 602-13.

24. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M, et al. *Gender specific profiles of white coat and masked hypertension impacts on arterial structure and function in the SardiNIA study.* Int J Cardiol. 2016; 217: 92-8.

25. Nilsson PN, Laurent S, Cunha PG, et al. *Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch (MARE) Consortium.* Journal of Hypertension 2018, 36: 2340-49.

26. Scuteri A, Orru M, Morrell C, Piras MG, Taub D, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. *Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardiNIA Study.* Atherosclerosis. 2011; 215: 459-64.

27. Lopez-Sublet M, Honore P, Bentata M, et al. *Protease inhibitor treatment effect on aortic stiffness in normotensive patients with human immunodeficiency virus infection.* J Mal Vasc 2012; 37: 179-85.

28. Rider et al. *HIV is an independent predictor of aortic stiffness.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014 16: 57.

29. Scuteri A, Palmieri L, Lo Noce C, Giampaoli S. *Age-related changes in brain functions: cognition, executive process, and motor speed. A population-based study.* Aging Clin Exp Res 2005; 17: 367-73.

30. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. *HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors.* J Neurovirol. 2011; 17.

31. Huck DM, Hanna DB, Rubin LH, et al. *Carotid artery stiffness and cognitive decline among women with or at risk for HIV infection.* J Acquir Immune Defic Syndr 2018: 78: 338-47.

32. Scuteri A, Wang H. *Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly.* J Alzheimers Dis. 2014; 42 Suppl 4: S401-10.

33. Scuteri A, Stuehlinger MC, Cooke JP, Wright JG, Lakatta EG, Anderson DE, Fleg JL.*Nitric oxide inhibition as a mechanism for blood pressure increase during salt loading in normotensive postmenopausal women.* J Hypertens. 2003; 21: 1339-46.

34. Scuteri A, Coluccia R, Castello L, Nevola E, Brancati AM, Volpe M. *Left ventricular mass increase is associated with cognitive decline and dementia in the elderly independently of blood pressure.* Eur Heart J. 2009; 30: 1525-9.

35. Scuteri A, Tesauro M, Guglini L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. *Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss.* Int J Cardiol. 2013; 169: 371-7.

36. Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, et al. *Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition Study. Stroke.* 2013; 44: 388–93.

Strategia di implementazione dell'aderenza alla vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione HIV-positiva: l'esperienza di Udine.

A strategy to increase the adherence to anti-pneumococcal vaccination in HIV-positive population: the Udine experience.

Angela Londero[1], Tolinda Gallo[2], Stefano Miceli[2], Cristina Uliana[2], Gioia Dominici[2], Filippo Givone[1], Alessia Carnelutti[1], Paglino Francesco[2] and Matteo Bassetti[1]

[1] Clinica di Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

[2] Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Autore per la corrispondenza:

Angela Londero
Angela Londero
Clinica di Malattie Infettive, ASUIUD,
Piazzale Santa Maria della Misericordia 15,
33100 Udine
Tel. + 39 0432-559369

angela.londero@asuiud.sanita.fvg.it

Keywords:
vaccination;
pneumococcal disease;
serotype;
Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2019; 4(3): 62 - 64

DOI: 10.19198/JHA31480

Riassunto

Anche nell'era della terapia antiretrovirale altamente attiva, l'infezione da pneumococco è una causa importante di malattia e morte nella popolazione adulta con infezione da HIV.
La vaccinazione è risultata essere lo strumento più efficace per prevenire la malattia invasiva pneumococcica (IPD) in tale popolazione di pazienti e le attuali linee guida la raccomandano con una dose di vaccino anti-pneumococco coniugato 13-valente (PVC13) seguita dopo almeno 8 settimane da una dose di anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) in tutte le persone adulte HIV-positive.
Per questo motivo è stato introdotto un intervento mirato a incrementare l'adesione alla vaccinazione anti-pneumococcica nella coorte di pazienti adulti con infezione da HIV seguiti presso la Clinica di Malattie Infettive di Udine.
La strategia del nostro centro è stata, fino a dicembre 2016, basata solo sul counselling mirato; da gennaio 2017 a giugno 2019 è stata invece introdotta l'offerta vaccinale attiva presso la nostra Clinica.
Nella nostra popolazione si è osservato un incremento della prevalenza dei pazienti che avevano eseguito entrambe le vaccinazioni anti-pneumococciche dopo l'intervento di attiva offerta vaccinale.

Abstract

Even in the era of highly active antiretroviral therapy, pneumococcal infection remains a leading cause of illness and death in HIV-infected adults.
Vaccination represents the most effective tool to prevent invasive pneumococcal disease in HIV-positive patients. For this reason, guidelines for HIV infection reccomend anti-pneumococcal vaccination (one dose of PVC13 vaccine, followed by 1 dose of PPV23 after at least 8 weeks) in all adult HIV-positive patients.
In order to increase the adherence to anti-pneumococcal vaccination among HIV-infected patients followed-up in Infectious Disease Clinic in Udine, we decided to introduce an intervention based on active vaccination offer since January 2017. Before, only counselling regarding recommended vaccinations, included anti-pneumococcal vaccination, was performed.
After the introduction of the strategy of active vaccination offer, a significant increase in the prevalence of patientes who adhered to both pneumococcal vaccinations among the cohort of HIV-infected patients managed a tour clinic was observed.

Introduzione

Anche nell'era della terapia antiretrovirale altamente attiva, l'infezione da pneumococco è una causa importante di malattia e morte nella popolazione adulta con infezione da HIV (1, 2)
La IPD è una patologia prevenibile con la vaccinazione per i principali sierotipi. Le linee guida italiane per l'infezione da HIV (3) raccomandano di vaccinare tutte le persone adulte HIV-positive con qualsiasi conta di CD4+ con una dose di vaccino PVC13 seguita dopo almeno 8 settimane da una dose di vaccino PPV23; se il soggetto è già stato vaccinato in precedenza con PPV23 consigliano di somministrare PVC13 dopo almeno un anno. In alcuni studi i vaccini anti-pneumococco 13 e 23 valente si sono dimostrati immunogeni e ben tollerati nella popolazione con infezione da HIV (4,5). Altri dati confermano che dopo la vaccinazione 13-valente i *viral blips* e i fallimenti virologici confermati erano osservati raramente in pazienti HIV positivi in stabile soppressione virologica nei 6 mesi seguenti il vaccino e non veniva notato un calo della conta dei linfociti CD4 nella popolazione in esame (6).

Materiale e metodi

L'intervento si è svolto presso la Clinica di Malattie Infettive di Udine ed è stata eseguita una analisi retrospettiva che ha incluso tutti i pazienti con infezione da HIV seguiti in regime ambulatoriale in attivo follow-up da gennaio 2017 a luglio 2019 (252 pazienti); sono stati esclusi dall'osservazione i pazienti in irregolare follow-up (pazienti che non avevano effettuato almeno due accessi ambulatoriali/anno), i pazienti deceduti o persi al follow-up nel periodo di osservazione, i pazienti con meno di 18 anni, le donne gravide e i pazienti con nuova diagnosi di infezione da HIV dopo l'1/1/17.

Obiettivo dello studio era aumentare l'aderenza alla vaccinazione anti-pneumococcica 13 e 23-valente attraverso l'intervento mirato di attiva offerta vaccinale; l'aderenza alla vaccinazione è stata valutata attraverso la misurazione della percentuale di pazienti che avevano effettuato entrambi i vaccini prima e dopo tale intervento. In particolare, l'analisi è stata eseguita a dicembre 2016 (prima dell'avvio dell'offerta vaccinale attiva), dopo 12 mesi e dopo 30 mesi dall'avvio dell'attiva offerta vaccinale.

Interventi

A tutta la popolazione in analisi, indipendentemente dal valore di linfociti CD4 e dal valore di carica virale di HIV, venivano proposte le vaccinazioni raccomandate tra cui la vaccinazione anti-pneumococcica.

Prima dell'introduzione dell'offerta vaccinale attiva l'indicazione alla vaccinazione era basata sul counselling, che prevedeva di ricordare ai pazienti, in occasione di ogni accesso ambulatoriale, l'importanza di aderire al calendario vaccinale raccomandato secondo linee guida, tra cui vi è anche la vaccinazione anti-pneumococcica. I pazienti venivano invitati a recarsi presso i Servizi vaccinali dell'Azienda Sanitaria di competenza per effettuare tali vaccinazioni. Questo approccio prevedeva che il paziente contattasse autonomamente il proprio Servizio vaccinale per fissare un appuntamento ed eseguire le vaccinazioni che erano indicate sul referto della nostra visita ambulatoriale.

Da gennaio 2017 abbiamo iniziato a offrire attivamente le vaccinazioni, tra cui anche quelle anti-pneumococco, istituendo un ambulatorio dedicato all'interno della nostra Clinica in giorni prestabiliti, con la collaborazione dei colleghi del Servizio vaccinazione del Dipartimento di Prevenzione di Udine.

Tale servizio veniva offerto a tutti i pazienti con infezione da HIV in attivo follow-up, indipendentemente dalla ASL di residenza. La strategia vaccinale è stata messa in atto con appuntamento nominale del paziente programmato già in occasione della visita ambulatoriale; questo evitava al paziente di doversi rivolgere a una struttura esterna per la vaccinazione e di dover provvedere autonomamente alla programmazione dell'appuntamento. Inoltre, al paziente veniva ricordato l'appuntamento tramite una telefonata eseguita il giorno prima rispetto alla data prevista e in sede di vaccinazione veniva fornito il nuovo appuntamento per procedere con il calendario vaccinale; contemporaneamente venivano registrate le vaccinazioni effettuate nel Sistema Informativo regionale (SISR-Anagrafe vaccinale regionale).

Risultati

La coorte di pazienti analizzati era rappresentata da 252 pazienti HIV positivi seguiti attivamente presso i nostri Ambulatori da gennaio 2017 a giugno 2019.

Si tratta di una popolazione con età media di 50 anni, maschi nel 69 % dei casi. Il fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV era rappresentato da rapporti sessuali omosessuali nel 40 % dei casi. Nel 73% dei casi i pazienti erano di nazionalità italiana. Nel 36% dei casi l'infezione da HIV era in stadio C secondo CDC. Nel 98,5 % dei casi i pazienti erano in terapia antiretrovirale e la carica virale di HIV era soppressa (< 50 cp/ml) nel 95 % dei casi (all'ultima valutazione ambulatoriale disponibile). Al momento dell'inizio dell'osservazione (dicembre 2016) la popolazione aveva una media di 9,6 anni trascorsi dalla diagnosi di infezione da HIV.

A dicembre 2016 il 56,7% dei pazienti nella nostra coorte analizzata avevano effettuato entrambe le vaccinazioni anti-pneumococcica 13 e 23 valente.

Da gennaio 2017 è partita l'offerta vaccinale attiva presso la nostra Clinica ottenendo i seguenti risultati ***(Figura 1)***:

- a dicembre 2017, dopo 12 mesi di attiva offerta vaccinale, il 72,2% dei pazienti della coorte aveva effettuato entrambi i vaccini, con un incremento del 15,5%;
- a luglio 2019, dopo 30 mesi di attiva offerta vaccinale, il 76,1% dei pazienti della coorte aveva effettuato entrambi i vaccini.

Analizzando invece tutti i pazienti che erano in attivo follow-up a luglio 2019 (309 pazienti, compresi 57

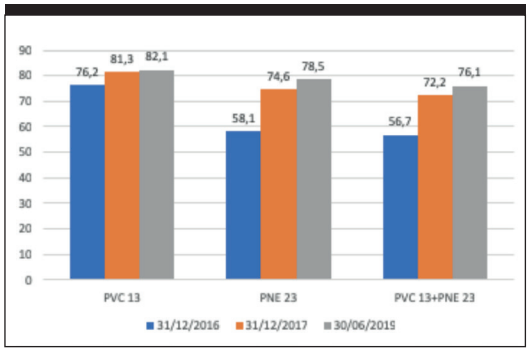


Figura 1. Risultati ottenuti con le differenti modalità di offerta vaccinale.

pazienti con nuova diagnosi tra gennaio 2017 e giugno 2019), il 70,8% di tali pazienti risulta aver effettuato entrambe le vaccinazioni.

Il 45,6% di pazienti con nuova diagnosi di infezione da HIV dopo l'1/1/17 (57 pazienti) ha effettuato, a giugno 2019, entrambe le vaccinazioni 13 e 23 valente.

Discussione

I dati presentati mostrano che l'offerta vaccinale attiva ha determinato un incremento dell'adesione alla vaccinazione anti-pneumococcica nella nostra coorte di pazienti adulti HIV positivi.

La strategia basata sul counselling prevedeva un impegno da parte del paziente nel dover provvedere autonomamente a concordare l'appuntamento per la seduta vaccinale e inoltre comportava il dover rivelare il proprio stato di sieropositività per HIV in una struttura esterna alla nostra Clinica.

La strategia basata sulla attiva offerta vaccinale invece comportava minor impegno per il paziente (in quanto la data e l'ora della seduta venivano decise già direttamente in corso di visita ambulatoriale) e inoltre non poneva problemi legati alla privacy. Queste caratteristiche dell'offerta vaccinale attiva a nostro avviso hanno permesso incrementare ulteriormente la percentuale di pazienti che si sono sottoposti a entrambe le vaccinazioni.

Un dato di *real life* di una coorte francese riporta una copertura per la vaccinazione anti-pneumococcica del 64.6% della popolazione (7); in una popolazione greca di pazienti HIV positivi la copertura vaccinale anti-pneumococco era invece del 79% (8).

Nella nostra popolazione di pazienti la copertura vaccinale anti-pneumococcica ottenuta è quindi in linea con quella di queste casistiche.

Uno dei limiti dello studio è dato dal fatto che si tratta di uno studio osservazionale e non è disponibile una popolazione di controllo in cui l'intervento di attiva offerta vaccinale non è stato applicato. Tuttavia, trattandosi di una popolazione con una media di anni di infezione da HIV di 9,6 per paziente, è verosimile presupporre che la sola strategia di counselling (che è stata messa in atto fino a dicembre 2016), non sarebbe stata sufficiente a garantire un aumento dell'adesione alla vaccinazione anti-pneumococcica in assenza dell'offerta vaccinale attiva.

In conclusione, in nostri dati supportano l'utilizzo dell'offerta vaccinale attiva come un possibile strumento utile per aumentare l'adesione alla vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione di pazienti HIV-positivi. Prima di introdurre tale strumento in modo sistematico nella pratica clinica sarebbe tuttavia auspicabile avere a disposizione studi prospettici randomizzati che ne confermino l'efficacia e che ne valutino il rapporto costo/beneficio, in considerazione dell'ingente utilizzo di risorse sanitarie necessario per garantire l'offerta vaccinale attiva per tutti i pazienti HIV positivi. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Jordano Q, Falco V, Almirante B, et al. *Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy.* Clin Infect Dis 2004;38(11):1623–8.

2. Marcus JL, Baxter R, Leyden WA et al. *Invasive Pneumococcal Disease Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adults in a Large Integrated Healthcare System.* AIDS PATIENT CARE and STDs 2016; 30: 463-470.

3. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 SIMIT 2017.* Ultimo accesso 30 luglio 2019.

4. Lombardi F, Belmonti S, *Fabbiani M et al. Immunogenicity and Safety of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Unvaccinated HIV-Infected Adults: A Pilot, Prospective Controlled Study.* Plos One 2016; 11(6): e0156523.

5. Belmonti S, Rossetti B, Modica S et al. *Long-Term Serological Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Versus 23-Valent Polysaccharide Vaccine in HIV-Infected Adults.* Infect Dis Ther 2019: Jul 30 [Epub ahead of print].

6. Dell'Acqua R, Galli L, Poli A et al. *Viro-immunological outcomes after thirteen-valent pneumococcal vaccination in HIV-1 infected subjects on stable virological suppression.* AIDS 2019; Jul 10 [Epub ahead of print].

7. Valour F, Cotte L, Voirin N et al. *Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1) 2009 pandemic influenza in HIV-infected patients.* Vaccine 2014; 32(35):4558-64.

8. Tsachouridou O, Georgiou A, Naoum S et al. *Factors associated with poor adherence to vaccination against hepatitis viruses, streptococcus pneumoniae and seasonal influenza in HIV-infected adults.* Hum Vaccin Immunother 2019;15(2):295-304.

Cause di ricovero ed outcome del paziente con infezione da HIV nei reparti di terapia intensiva.

Admission and outcome of HIV-infected patients in intensive care unit.

Marco Berruti[1], Giovanni Sarteschi[1], Rachele Pincino[1], Laura Magnasco[1], Filippo Del Puente[1], Antonio Di Biagio[2]

[1] Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia
[2] Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Policlinico San Maritino, Genova, Italia

Riassunto

Nonostante i progressi terapeutici e l'incremento della sopravvivenza, alcuni pazienti con infezione da HIV necessitano di ricovero in unità di terapia intensiva (UTI). Lo scopo del nostro lavoro è descrivere le cause di ammissione e la prognosi dei pazienti con infezione da HIV nelle UTI nel nostro nosocomio in un periodo di circa 8 anni.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva del database del Policlinico San Martino e selezionato tutti i pazienti con codice identificativo di infezione di HIV che sono stati ricoverati presso UTI tra il 1 gennaio 2010 e il 30 giugno 2018. Per ciascun paziente sono state raccolte variabili demografiche, diagnosi di ammissione, procedure effettuate durante il ricovero in UTI e dati di stadiazione immunovirologica.

Durante il periodo di studio sono stati inclusi 35 pazienti, dei quali il 25.7% (n=9) sono deceduti nel corso del ricovero in UTI. I più frequenti motivi di ammissione in UTI sono state le infezioni (42.9%, n=15), delle quali solo una minoranza dei casi da patogeni opportunisti (11.4%, n=4), e gli interventi chirurgici (48.8%, n=17), in particolare per patologie ematologiche od oncologiche (64.7%, n=11). Durante la degenza il 48.6% (n=17) pazienti sono stati ventilati meccanicamente mentre l'8.6% (n=3) sono stati sottoposti ad emodialisi.

Nel nostro studio, nonostante un'alta percentuale di ammissioni in UTI per cause infettive, si è evidenziato un aumento degli accessi per causa chirurgica, in particolare oncologica. Il cambiamento delle cause di ammissione in UTI riflette il cambiamento di scenario in atto nella patologia da HIV.

Abstract

Nowadays, people living with HIV (PLWHIV) still need to be admitted to intensive care units (ICU) for supportive care. In our study we aim to describe causes of admission and outcome of PLWHIV admitted to the ICU of our hospital during an 8-year period.

We retrospectively retrived all causes of admission in ICU of HIV-infected patients in our hospital from January 1 st, 2010 to June 31th, 2018. For each patient info about demographics, immunovirological status, discharge diagnosis and procedures performed during ICU stay were collected.

We included 35 patients, with an overall in-hospital mortality of 25.7% (n=9). The main causes of admission were infections (42.9%, n=15), only a few due to opportunistics pathogens(11.4%, n=4), and support or observation after surgery (48.8%, n=17), a non negligible part of them due to malignancy (64.7% n=11). 48.6% (n=17) of patients undergone mechanical ventilation (MV) and 8.6% (n=3) haemodialysis (HD).

In our cohort, while infections still remain one of the main reasons for admission in ICU among PLWHIV , we observed an increase of admissions following surgical procedures (mainly performed for neoplastic disease). This change in epidemiology reflects the recent modifications in HIV management.

Autore per la corrispondenza:

Marco Berruti
Clinica Malattie Infettive
DISSAL, Università degli Studi di Genova
Via Pastore 1,
16132, Genova, Italy
Tel. +39 010 555 4646/4647

3506912@unige.it

Keywords:
PLHIV, ICU, surgery, sepsis, mortality.

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2019; 4(3): 65 - 69

DOI: 10.19198/JHA31481

Introduzione

Dall'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ad oggi, la prognosi *quoad vitam* e la qualità di vita dei pazienti che vivono con l'infezione da HIV (*people living with HIV*, PLWHIV) è migliorata drasticamente. (1-3)

Nonostante gli enormi progressi ottenuti, una piccola percentuale di pazienti necessita di particolari attenzioni per motivi quali: diagnosi tardive, abbandono del percorso di cura, multiresistenza alla terapia e scarsa aderenza.

Per alcuni di questi pazienti può essere ancora indicato il ricovero in reparti di terapia intensiva (UTI) o sub-intensiva.

Una revisione sistematica della letteratura da parte di Akgün et al (3) ha evidenziato come l'epidemiologia

della popolazione con infezione da HIV che necessita di ricovero in UTI sia radicalmente mutata dall'inizio dell'epidemia al 2009. Si è infatti assistito ad una riduzione dei ricoveri per patologie opportunistiche gravi, come la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia, PJP), responsabile del 69% dei ricoveri in UTI tra il 1981 e il 1984, ridotta al 14% nel periodo tra il 2000 e il 2004 (3-5). Al contrario, già a partire dal 1996 si è assistito ad un aumento delle patologie non AIDS-correlate come causa di ammissione in ICU, raggiungendo percentuali fino al 63% (6).
Scopo del nostro studio è di descrivere le cause di ammissione e la prognosi delle PLWHIV ricoverate in UTI nel nostro nosocomio in un periodo di circa 8 anni.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo nel periodo tra il 1 gennaio 2010 e il 30 giugno 2018.

Setting

Lo studio è stato condotto presso l'Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS per l'Oncologia, un nosocomio di terzo livello con un totale di 1195 posti letto accreditati, un reparto di malattie infettive e tre reparti di UTI.

Partecipanti e variabili

Sono stati inclusi nello studio i pazienti ricoverati in ICU nel periodo sopra indicato dimessi con codice di diagnosi 042 (indicativo di infezione da virus dell'immunodeficienza umana) sulla scheda di dimissione ospedaliera (SDO). Di questi pazienti sono stati raccolti dati anagrafici, il motivo del ricovero (identificato sulla base alle diagnosi di dimissione sulla SDO), le procedure effettuate durante il ricovero ospedaliero, la stadiazione immunovirologica, la necessità di ventilazione meccanica (mechanical ventilation, MV), emodialisi (hemodyalisis, HD), supporto di circolo mediante uso di mono-amine vasoattive ed infine l'outcome (inteso come mortalità ospedaliera).
I valori dei CD4+ sono stati stratificati in tre categorie (<200/mmc, 200-500/mmc, >500/mm), mentre è stato registrato il valore puntuale di HIV-RNA, indicato come al di sotto della sensibilità del metodo qualora <3 cp/ml.
Le variabili di interesse sono state estratte dal database "Rete Ligure HIV": una piattaforma MedInfo online di raccolta anonima di dati riguardanti pazienti

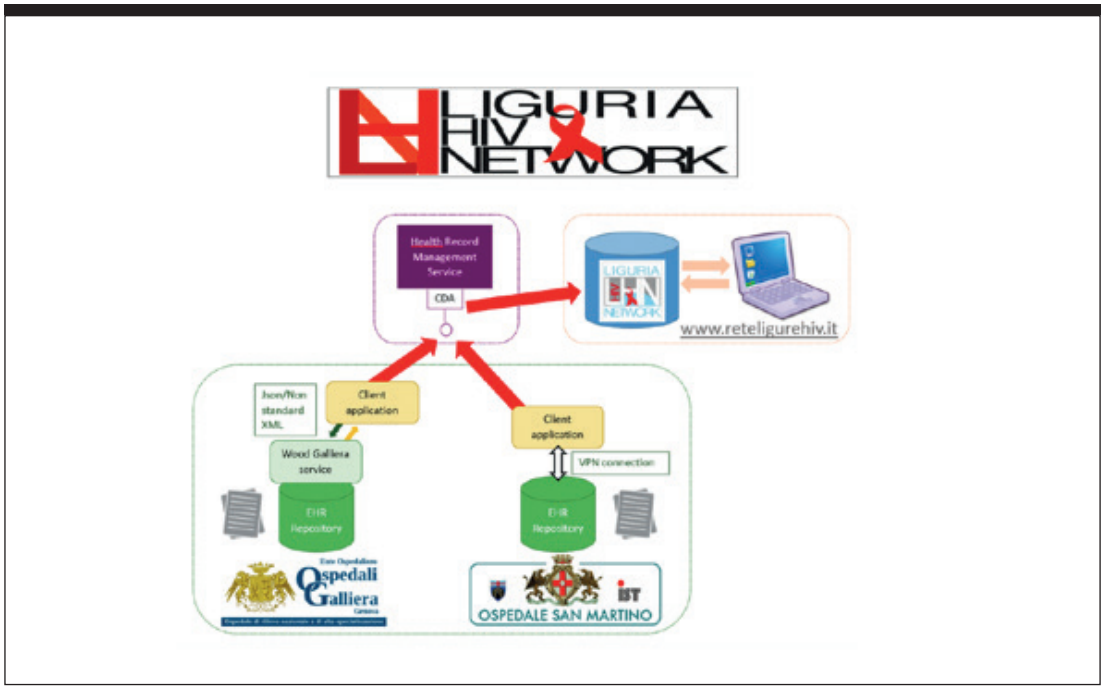


Figura 1. Funzionamento del database regionale "Rete Ligure HIV.

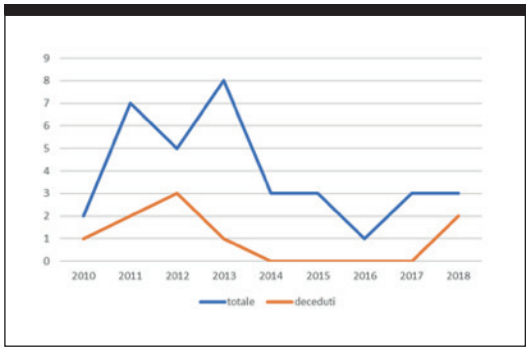


Figura 2. Numero di ammissioni e mortalità dei pazienti HIV ricoverati in ICU nel nostro centro tra il 2010 e la prima metà del 2018

con infezione da HIV a cui aderiscono i maggiori ospedali della Liguria. La piattaforma permette la trasmissione in maniera prospettica dei dati laboratoristici e riguardanti il ricovero al database "Rete Ligure HIV", illustrato nella ***Figura 1*** (7,8).
L'uso del database "Rete Ligure HIV" è stato approvato dal Comitato Etico della Liguria il 28 Agosto 2013.

Risultati

Nel periodo di studio sono stati individuati 35 pazienti rispondenti ai criteri di inclusione, 9 dei quali (25.7%) sono deceduti durante il ricovero in ICU.
Durante il periodo di studio il numero di ricoveri in UTI di pazienti con infezione da HIV si è progressivamente ridotto; come illustrato nella ***Figura 2***.
I pazienti selezionati erano in prevalenza maschi (74.3%, n=26), con una età mediana di 49 anni range inter-quartile 42.5-54.5.
Dei 35 pazienti inclusi nel nostro studio il 40.0% (n=14) aveva una conta di CD4+ <200/mmc, il 37.1% (n=13) di 200-500/mmc, solo l'11.4% (n=4) aveva una conta dei CD4+ >500/mmc.
Per 4 pazienti (11.4%) non è stato possibile recuperare il dato riguardante i CD4+. L'HIV-RNA del 57.1% (n=20) dei pazienti non risultava rilevabile, per 4 pazienti non era disponibile il dato della carica virale. L'80% (n=28) dei pazienti assumevano cART.
Il 48.6% dei pazienti (n=17) erano co-infetti HIV/HCV, mentre per 8 pazienti (22.9%) non era noto lo stato sierologico per HCV.
Le caratteristiche immunovirologiche e demografiche della coorte sono riassunte nella ***Tabella 1***.

Il 34.3% dei pazienti (n=12) era affetto da patologie ematologiche od oncologiche, rispettivamente linfoma (n=5, 14.2%), epatocarcinoma (n=4, 11.4%), carcinoma polmonare (n=2, 5.7%) e tumori in altre sedi (n=2, 5.7%).
Durante il ricovero il 22.9% dei pazienti (n=8) ha ricevuto diagnosi di polmonite, il 31.4% (n=11) di sepsi, il 5.7% (n=2) concomitantemente di polmonite e sepsi, 14.3% (n=5) aveva una localizzazione infettiva di altro sito, solo l'11.5% (n=4) dei pazienti sono stati ricoverati per infezioni opportunistiche La mortalità intraospedaliera per le infezioni elencate è risultata rispettivamente del 25%(n=2), 18.2% (n=2), 50% (n=2), 40%(n=2) e 75% (n=3). La causa infettiva risultava essere il motivo di ricovero in UTI nel 42.9% (n=15) dei pazienti.
Il 54.3% (n=19) pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, dei quali per l'89.5% (n=17) l'intervento stesso è stata la causa di ammissione. Il 15.8% dei pazienti operati (n=3) hanno avuto complicanze infettive post-chirurgiche.
Dei 17 interventi chirurgici che hanno condotto al ricovero, il 64.7% (n=11) sono stati eseguiti a scopo diagnostico o terapeutico per patologie oncologiche.

Caratteristiche	Totale pazienti (%) (n=35)
Sesso maschile	26 (74.3)
Età mediana (range inter-quartile)	49 (42.5-54.5)
Anticorpi anti-HCV	
Positivi	17 (48.6)
Negativi	14 (34.4)
Non disponibili	4 (11.4)
CD4+	
>500/mmc	4 (11.4)
200-500/mmc	13 (37.1)
<200/mmc	14 (40)
Non disponibili	4 (11.4)
HIV-RNA	
Soppresso	20 (57.1)
Non soppresso	11 (31.4)
Non disponibile	4 (11.4)
ART	28 (80)

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Cause di ammissione e misure di supporto	Totale pazienti (%) N=35 (100)	Mortalità n°/tot (%) N=9 (25.7)
Eventi infettivi	21 (60%)	7 (33.3)
Amissione per infezione	15 (42.9)	6 (16.7)
Sepsi	11 (31.4)	2 (18.2)
Polmonite	8 (22.8%)	2 (25)
Polmonite e sepsi	2 (5.7)	1 (50)
Infezione opportunistica	4 (11.4)	3 (75)
Altre sedi	5 (14.2)	2 (40)
Infezioni post-chirurgiche	3 (8.6)	0 (0)
Patologie oncologiche o ematologiche	12 (34.3)	2 (16.7)
Leucemia	0 (0)	0 (0)
Linfoma	5 (14.2)	2 (40)
Carcinoma polmonare	2 (5.7)	0 (0)
Epatocarcinoma	4 (11.4)	0 (0)
Altri tumori	2 (5.7)	0 (0)
Altre condizioni patologiche	10 (28.6)	2 (20)
Totale interventi chirurgici	19 (54.3)	4 (21.1)
Ammissione per intervento chirurgico	17 (48.8)	2 (11.8)
Interventi di chirurgia oncologica	11 (31.4)	1 (9.1)
Misure di supporto		
MV	17 (48.6)	8 (47.1)
HD	3 (8.6)	2 (75)
Supporto di circolo	0 (0)	0 (0)

Tabella 2. Cause di ammissione, misure di supporto e relative mortalità

Durante il ricovero in UTI, il 48.6% dei pazienti (n=17) inclusi nello studio sono stati sottoposti a ventilazione meccanica e l'8.6% (n=3) ad emodialisi. Per questi pazienti, la mortalità è risultata del 47.1% (n=8) e del 75% (n=2) Nessun paziente, sulla base dei dati raccolti, ha effettuato terapia di supporto di circolo con mono-amine.

Per una descrizione più approfondita delle diagnosi di ricovero, delle procedure e le relative mortalità si rimanda alla ***Tabella 2***.

Discussione

Dall'inizio dell'epidemia di HIV, la mortalità dei pazienti con infezione da HIV ricoverati in UTI si è ridotta radicalmente, da circa il 70% (legata soprattutto a patologie opportunistiche) (3,4,9) al 24% registrato nel decennio scorso (10).

Nel nostro studio osservazionale abbiamo riscontrato un trend in decremento nel numero di ammissioni in UTI dal 2010 al 2018, osservando un aumento dell'età mediana dei pazienti ricoverati (da 34 a 49 anni) (4). Abbiamo inoltre registrato un incremento delle ammissioni in UTI per l'esecuzione di interventi chirurgici (dal 10% al 48%), ed in particolare per patologia oncologica (10). Abbiamo inoltre registrato una mortalità in linea con i dati di una corte francese (dal 25.7% al 24.3%) (10), mentre invece risultava essere inferiore a quanto recentemente pubblicato da Vidal-Cortés et al. su una coorte spagnola di 283 episodi (11).

Nella nostra coorte, le infezioni opportunistiche risultavano essere responsabili del 11.4% dei

ricoveri, in netto decremento rispetto al 60% registrato negli anni '80 (4), pur mantenendo una elevata mortalità. Gli altri tipi di infezioni, ed in particolare la sepsi e la polmonite, rappresentano una importante percentuale dei motivi di ricovero: nella nostra casistica il 31.4% è stato ammesso o ha avuto una complicanza settica in UTI. La percentuale dei pazienti con HIV in UTI ricoverati con sepsi ha subito un notevole incremento (dal 12% al 20%) dagli anni '80 al 2010 (11,15). Le percentuali di utilizzo di MV ed HD risultano non essere particolarmente dissimili da quanto osservato il decennio scorso (11); tuttavia, si è riscontrato un netto incremento della mortalità sia nei pazienti sottoposti a MV (41.7% vs 27.5%) sia nei pazienti sottoposti ad HD (66.7% vs 35.2%). (11)
Va tuttavia sottolineato come per i nostri pazienti non è stato possibile risalire a dati riguardanti SOFA o APACHE II score, né informazioni riguardanti eventuale supporto di circolo.

Nonostante le limitazioni indicate, anche legate al piccolo numero di pazienti inclusi, è importante evidenziare la mancanza di informazioni recenti su PLWHIV nel setting di tipo intensivo. Questo dato è, ragionevolmente, da ritenersi mutato rispetto al passato, soprattutto alla luce dell'aumento dell'aspettativa di vita di questi pazienti (1) grazie a nuovi approcci terapeutici quali l'avvio della ART, alla diagnosi di infezione di HIV (11) e la riduzione della tossicità a lungo termine di quest'ultima, per esempio con l'introduzione nella pratica clinica delle dual-therapies (13,14). Riteniamo dunque opportuno approfondire le caratteristiche dell'attuale popolazione di pazienti con infezione da HIV anche in questo setting mediante una raccolta dati prospettica e multicentrica. Sarebbe inoltre importante evidenziare non solo il cambiamento di approccio verso questi pazienti confrontandoli con dati storici, ma anche mediante l'uso di un gruppo di controllo con dati di una corte non-HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al. *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.* The Lancet Infectious Diseases 2015;15(7):810–8.

2. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E et al. *The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States.* The Journal of Infectious Diseases 2006;194(1):11–9.

3. Akgün KM, Pisani M, Crothers K. *The Changing Epidemiology of HIV-Infected Patients in the Intensive Care Unit.* Journal of Intensive Care Medicine 2011;26(3):151–64.

4. Schein RM, Fischl MA, Pitchenik AE, Sprung CL. *ICU survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome.* Crit Care Med 1986;14(12):1026-1027.

5. Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. *Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy.* Chest 2009;135(1):11-17.

6. Morris A, Creasman J, Turner J, Luce JM, Wachter RM, Huang L. *Intensive Care of Human Immunodeficiency Virus–infected Patients during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002;166(3):262–7.

7. Fraccaro P, Pupella V, Gazzarata R et al. *The Ligurian human immunodeficiency virus clinical network:a web tool to manage patients with human immunodeficiency virus inprimary care and multicenter clinical trials Med* 20 2013;2(2):e5.

8. Gazzarata R, Giannini B, Giacomini M. *A SOA-based platform to support clinical data sharing.* Journal of healthcare engineering 2017; doi: 10.1155/2017/2190679.

9. Wachter RM, Luce JM, Turner J, Volberding P, Hopewell PC. *Intensive Care of Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* Tinker J., Zapol W.M. Care of the Critically Ill Patient 1992; pp 1175-1183

10. Barbier F, Roux A, Canet E et al. *Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999–2010 multicentre cohort study in France.* Intensive Care Medicine 2014;40(12):1906–15.

11. Vidal-Cortés P, Álvarez-Rocha LA, Fernández-Ugidos P et al. *Epidemiology and outcome of HIV-infected patients admitted to the ICU in the current highly active antiretroviral therapy era.* Med Intensiva 2019; 43 Suppl 1:7-12.

12. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.* N Engl J Med 2015; 373(9):795–807.

13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR et al. *Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.* Lancet 2019;393(10167):143–55.

14. Aboud M, Orkin C, Podzamczer D et al. *Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies.* Lancet HIV 2019; Jul 12 pii: S2352-3018(19)30149-3.

15. Nickas G, Wachter RM. *Outcomes of Intensive Care for Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection.* Archives of Internal Medicine 2000;160(4):541.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:
redazione@jhamagazine.net
Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:
- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright.**

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA – **www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE)
Vengono considerati per la pubblicazione:
- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** s Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata sia in italiano (Riassunto) che in inglese (Abstract).

Stile e formato:
- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. Keywords: 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto**: come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
  Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** *(identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo)*: preferibilmente in word o in excel
- **Figure** *(identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo)*: preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:
- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi
- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici
- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:
- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:
- Testo:750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:
- fino a sei autori, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."

- titolo originale. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.

- nome della rivista, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.
Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:
- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS.** Springer New York, 2014.

Conference paper:
- come gli articoli standard

Risorse online:
- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia.** [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

GILEAD

HIV IS:

GOING BEYOND UNDETECTABLE

Is virological suppression the only measure of treatment success?

Go beyond undetectable by taking to your patients about their long-term health.