

**Società Clinica Europea per l'AIDS
(EACS)
Linee guida per la gestione clinica
e la terapia di adulti HIV-positivi in
Europa**

Version 4 – October 2008

La Società Clinica Europea per l'AIDS (EACS) è un gruppo no-profit di medici, clinici e ricercatori, specialisti nel campo dell'HIV/AIDS.

Il suo scopo è di raccogliere studiosi da tutta Europa per favorire lo scambio delle ultime conoscenze mediche e scientifiche sugli aspetti clinici dell'HIV/AIDS e delle sue complicanze.

Membri del Comitato Esecutivo:

Peter Reiss, Presidente
Amsterdam, Paesi Bassi

Anna-Maria Geretti,
Londra, Regno Unito

Manuel Battegay, Vicepresidente
Basilea, Svizzera

Christine Katlama,
Parigi, Francia

Fiona Mulcahy, Segretaria
Dublino, Irlanda

Jens Lundgren,
Copenaghen, Danimarca

Jose Arribas,
Madrid, Spagna

Anton Pozniak,
Londra, Regno Unito

Nathan Clumeck,
Bruxelles, Belgio

Jürgen Rockstroh,
Bonn, Germania

Antonella d'Arminio Monforte,
Milano, Italia

Mike Youle,
Londra, Regno Unito

Jose Gatell,
Barcellona, Spagna

MEMBRI DEL COMITATO

Nathan Clumeck,
Chair, Bruxelles, Belgio

Anton Pozniak,
Londra, Regno Unito

François Raffi,
Nantes, Francia

Valutazione dei pazienti HIV-positivi alla prima visita e alle successive -1/2-

Prima visita

- Anamnesi completa
- Esame Obiettivo, compresi altezza, peso, IMC, pressione arteriosa
- Esami di laboratorio
 - Conferma della positività per anticorpi anti-HIV
 - Carica Virale plasmatica (HIV RNA)
 - Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo HIV
 - Conta dei CD4 in numero assoluto e percentuale (CD8 e CD8% opzionali)
 - Emocromo completo, AST, ALT, Fosfatasi Alcalina, Calcio, Fosfato, Glucosio, Creatinina, Clearance creatinica calcolata
 - Sierologia per Toxoplasma, CMV, Epatite A, B e C e Sifilide
 - Glicemia e lipidi a digiuno, compresi Colesterolo LDL totali e HDL e trigliceridi (vd. linee guida metabolismo)
 - Esame urine (tramite strisce reattive) per proteine e zuccheri
 - Determinazione dell'aplotipo HLA B*5701 (se disponibile)
- Malattie Sessualmente Trasmissibili
Visita se clinicamente indicato
- Donne: PAP test cervicale
- Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: offrire supporto e counselling se necessario
- Considerare la vaccinazione per HAV e HBV (a seconda dei risultati sierologici) e per lo pneumococco
- PPD se CD4 al di sopra di 400. Un PPD negativo non esclude una tubercolosi attiva o latente.

Visite Successive

(Pazienti asintomatici che non assumono terapia antiretrovirale)

- Almeno ogni 6 mesi
 - Emocromo completo, conta assoluta e percentuale dei CD4, HIV RNA plasmatico
- Ogni anno
 - Esame Obiettivo
 - Valutazione del supporto sociale e psicologico, possibilmente counseling per smettere di fumare

Valutazione dei pazienti HIV-positivi alla prima visita e alle successive – 2/2 -

- Ripetere le sierologie se precedentemente negative (sifilide, CMV, toxoplasmosi, Epatite B, Epatite C)
- AST, ALT
- Donne: PAP test cervicale
- Se vi è cirrosi (indipendentemente dalla causa): Alfafetoproteina ed ecografia addominale
- Lipidi plasmatici a digiuno
- Inizio della terapia
 - Esame Obiettivo, compresi altezza, peso, IMC, pressione arteriosa
 - HIV RNA plasmatico
 - Test di resistenza genotipica se non ancora eseguito
 - Conta assoluta e percentuale dei CD4 (CD8 e CD8% opzionali)
 - Emocromo completo, AST, ALT, Bilirubina, Creatinina, Clearance creatinica calcolata, Calcio, Fosfato
- Visite in corso di terapia
 - Glicemia e lipidi plasmatici a digiuno
 - Esame urine (tramite strisce reattive) per proteine e zuccheri
 - Altri esami di laboratorio utili secondo il regime di prima linea scelto (p.es. rapporto creatinina proteine, amilasi, lipasi)
 - HIV RNA plasmatico
 - Conta assoluta e percentuale dei CD4 (CD8 e CD8% opzionali)
 - Emocromo completo, Creatinina, Clearance creatinica calcolata, AST, ALT, Bilirubina
 - Esami di laboratorio a seconda del regime scelto
 - Glicemia e lipidi plasmatici a digiuno

“Valutare e supportare la disponibilità del paziente a iniziare una cART” (1)

Scopo: Facilitare la scelta e incominciare una cART in quei pazienti in cui sia consigliato dalle linee guida internazionali.

Prima di iniziare una cART ricercare possibili barriere alla capacità decisionale e all'aderenza	
Fattori relativi al paziente: A) Depressione (2) B) Uso patologico di alcool o droghe (3) C) Problemi cognitivi (4) D) Scarse competenze per la salute.	Fattori socio-ambientali: E) Assicurazione medica e accesso ai farmaci F) Continuità dell'accesso ai farmaci G) Supporto sociale e isolamento.
Riconoscere, discutere e ridurre i problemi ove possibile!	

Valutare la disponibilità del paziente e supportare i progressi tra i vari stadi (5):

"Vorrei parlare dei farmaci per l'HIV" <pausa> "Cosa ne pensa?" (6)

Ricordare:

- Stabilire il programma prima di ogni incontro
- Utilizzare domande aperte quando possibile
- Utilizzare la tecnica WEMS (7)

Precontemplazione:

“Non ne ho bisogno, sto bene”

“Non voglio pensarci”

Ri-valutare lo stadio

Supporto: Dimostrare rispetto per l'atteggiamento del paziente/ Cercare di comprenderne le conoscenze sulla salute e sulle terapie/ Creare fiducia/ Fornire brevi informazioni individualizzate/Programmare il successivo appuntamento.

Contemplazione:

“Sto soppesando le possibilità e mi sento confuso sul da farsi”

Supporto: Permettere l'ambivalenza /Supportare l'analisi dei pro e contro insieme al paziente/Valutare la necessità di informazioni e supportarne la ricerca/Programmare il successivo appuntamento.

Ri-valutare lo stadio

Preparazione

"Voglio iniziare, credo che i farmaci mi consentiranno di vivere una vita normale!"

Supporto: Rinforzare la decisione /Scegliere congiuntamente il regime più adatto / Educare: aderenza, resistenza, effetti collaterali/Discutere l'integrazione nella vita quotidiana /Valutare l'efficacia personale
Domandare: Crede che sarà in grado di assumere una cART con continuità dopo averla iniziata?
Utilizzare: VAS 0-10 (8)

0 -----5----- 10

NO

SI'

Considerare il miglioramento delle abilità:

- Allenamento all'assunzione dei farmaci, possibilmente MEMS (2-4 sett) (9)
- Terapia direttamente osservata con supporto
- Utilizzare strumenti: Contenitori per le compresse, allarmi sul telefono cellulare, coinvolgere persone vicine ove appropriato

I pazienti che si presentano in ospedale potrebbero essere in stadi differenti di preparazione: precontemplazione, contemplazione or preparazione [Modello Transteoretico; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Il primo passo consiste nel valutare lo stadio e, successivamente, supportare/intervenire di conseguenza. Eccezione a ciò è il paziente che si presenta tardivamente o molto tardivamente (cioè con <200 o <50 CD4/μl). In questo caso l'inizio di una cART non dovrebbe essere ritardato; il clinico dovrebbe cercare di individuare le principali barriere all'aderenza e supportare il paziente di modo che sia pronto per il precoce inizio di una cART.

Iniziare e mantenere l'aderenza

Ricercare: problemi di aderenza ad ogni incontro (10)

Supportare: Discutere gli effetti collaterali, Istruire circa i marker surrogati, discutere l'integrazione dell'orario di assunzione dei farmaci

Potenziare: Fornire un riscontro positivo: ART e mantenere l'aderenza

Commenti alle tabelle "Inizio di una cART" e "la disponibilità del paziente a iniziare una cART" (1)

1 Questa tabella dovrebbe facilitare l'inizio di una cART. I problemi da considerare elencati in questa tabella, come la capacità decisionale o le barriere all'aderenza, devono essere valutate clinicamente nel loro contesto. Ad esempio il clinico deve giudicare se una cART debba essere iniziata immediatamente nonostante alcune barriere all'aderenza o se sia giustificato ritardarne l'avvio. Considerare l'ambiente culturale del paziente.

2 Domandare: "Nel mese passato è stato spesso infastidito dal sentirsi abbattuto, depresso o senza speranza?" " Nel mese passato ha provato spesso scarso interesse o piacere nelle sue attività?" "Vorrebbe aiuto al riguardo?" Se le risposte sono affermative la sensibilità è del 96% e la specificità del 89% (Arroll B et al. BMJ 327:1144-1146. 2003).

3 Domandare: "Ha pensato di ridurre il Consumo?" "Si è mai sentito Annoiato quando gli altri le parlano del suo bere?" "Si è mai sentito colpevole (Guilty) per il bere?" "Hai mai bevuto come prima cosa al mattino (Eye opener)?" Una risposta affermativa a più di due domande-CAGE significa una sensibilità e specificità superiori al 90% per uso problematico di alcool (Kitchens JM. JAMA 272(22):1782-1787. 1994.). Formulare domande simili per l'utilizzo di droghe.

4 Domandare: "Sente di avere problemi di concentrazione nella vita quotidiana?" " Si sente lento nel pensare?" "Sente di avere problemi di memoria?" "Qualche amico o parente ha espresso il dubbio che lei abbia problemi di memoria o di concentrazione?"

5 I pazienti che si presentano in ospedale potrebbero essere in stadi differenti di preparazione: precontemplazione, contemplazione or preparazione [Modello Transteoretico; Prochaska JO. Am Psychol

47:1102-1114, 1992]. Il primo passo consiste nel valutarne lo stadio e, successivamente, supportare/intervenire di conseguenza. Eccezione a ciò è il paziente che si presenta tardivamente o molto tardivamente (cioè con <200 o <50 CD4/μl). In questo caso l'inizio di una cART non dovrebbe essere ritardato; il clinico dovrebbe cercare di individuare le principali barriere all'aderenza e supportare il paziente di modo che sia pronto per il precoce inizio di una cART.

6 Questa è una domanda iniziale consigliata per appurare il grado di disponibilità del paziente. La discussione successiva indicherà a quale dei tre stadi iniziali è giunto il paziente: lui/lei potrebbe perfino essere pronto per la terapia.

7 WEMS: Aspettare (>3sec), Ripetere, Specchiare, Riassumere (**W**aiting, **E**choing, **M**irroring, **S**ummarising) (Langewitz W et al. BMJ 325:682-683. 2002).

8 VAS (=Visual Analogue Scale) Da 0 a 10 ovvero 0 = Non ce la farò, 10 = Sono sicuro di farcela.

9 L'allenamento all'assunzione dei farmaci/ MEMS training può essere fatto con vitamine prima di iniziare una cART.

10 Domande sull'aderenza suggerite: "Nelle passate 4 settimane quante volte ha dimenticato una dose dei farmaci anti-HIV?: ogni giorno, più di una volta a settimana, una volta a settimana, una volta ogni due settimane, una volta in un mese, mai?" "Ha dimenticato più di una dose di fila?" (Glass TR et al. Antiviral Therapy 13(1):77-85. 2008).

Adattato da: J. Fehr, D. Nicca, F. Raffi, R.

Spirig, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, NEAT, 2008.

Infezione Primaria da HIV (PHI)

Definizione di Infezione Primaria da HIV

- Esposizione di alto rischio nelle precedenti 2-8 settimane,
- e sintomi Clinici,
- e HIV dimostrabile nel plasma (Antigene p24 e/o HIV RNA >10 000 c/ml)
- e test sierologico negativo o indeterminato (ELISA negativo o debolmente positivo, e WB ≤ 1 banda)
- Raccomandazione: confermare l'infezione da HIV attraverso il test anticorpale (WB) 3-6 settimane dopo.

Terapia:

- Favorire l'inserimento in studi clinici ■
- Terapia indicata se:
- Manifestazioni cliniche AIDS definenti
 - CD4 confermati essere <350/mm³ al terzo mese o oltre ■ Terapia da considerarsi se:
 - Malattia grave/sintomi prolungati (soprattutto sintomi a carico del sistema nervoso centrale)
 - Terapia opzionale, in quanto l'indicazione si basa solo su presupposti teorici. Nella maggior parte dei casi, attendere fino al sesto mese (controllando CD4 e HIV RNA plasmatico) e seguire i criteri per l'inizio della terapia nell'infezione cronica da HIV. Alcuni esperti consigliano la terapia come mezzo per prevenire la trasmissione dell'HIV.

Durata della terapia: sconosciuta ma potrebbe essere per tutta la vita. Mantenere un controllo più approfondito in caso d'interruzione del trattamento

Test di resistenza:

- Raccomandato in ogni situazione non appena l'infezione acuta da HIV è diagnosticata, anche se il trattamento non viene iniziato
- In caso non possa essere effettuato, conservare il plasma per eseguire il test in futuro.

Trasmissione:

- Riconoscere malattie sessualmente trasmesse (MST) comprese Sifilide, Gonorrea, Chlamydia (uretrite e linfogranuloma venereo), HPV, Epatite B ed Epatite C.
- Dare informazioni al paziente da poco riscontrato HIV positivo sull'alto rischio di trasmissione e sui sistemi per prevenire il contagio (preservativo) compresa la necessità di avvertire i partner e consigliare loro l'esecuzione del test.

* Se viene presa in considerazione una terapia della PHI i pazienti dovrebbero essere inseriti in un trial clinico.

Raccomandazioni per la terapia iniziale in pazienti naive HIV-positivi

Sintomatico	Asintomatico	Test di resistenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Stadio B e C dei CDC: Terapia raccomandata ● Se Infezioni Opportunistiche (OI), iniziare appena possibile* 	<ul style="list-style-type: none"> ● CD4 < 200: terapia raccomandata, senza attendere. ● CD4 201-350: terapia raccomandata. ● CD4 350-500: la terapia può essere proposta se la carica virale (VL) >10⁵ c/ml e/o una caduta dei CD4 >50-100/mm³/anno o età >55 o coinfezione con HCV ● CD4 > 500: la terapia deve essere posticipata, indipendentemente dall'HIV-RNA plasmatico; stretto monitoraggio dei CD4 se VL > 10⁵ c/ml. <p>Con qualsiasi conta dei CD4 e carica virale, la terapia può essere proposta in base alle caratteristiche individuali, soprattutto se il paziente desidera ed è pronto per una terapia antiretrovirale</p>	<p>Il test genotipico e la determinazione del sottotipo sono raccomandati, teoricamente al momento della diagnosi d'infezione da HIV, oppure prima dell'inizio della terapia di prima linea. Se il test genotipico non fosse disponibile, si potrebbe preferire un inibitore della proteasi (PI) rinforzato da ritonavir in un regime di prima linea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prima di iniziare un trattamento, la conta dei CD4 deve essere ripetuta e confermata ● Il paziente deve essere accuratamente preparato, in modo da ottimizzarne l'accettazione e l'aderenza **

* Particolare attenzione deve essere posta a interazioni tra farmaci, a tossicità farmacologiche, alla sindrome da Immunoricostituzione e all'aderenza, etc...

** Vedere le raccomandazioni su "Valutare e supportare la disponibilità del paziente a iniziare una cART"

Regime di combinazione per pazienti naïve agli antiretrovirali

Scegliere un farmaco dalla colonna A e una combinazione di NRTIs dalla colonna B	A	B	Commenti
Raccomandato	NNRTI <ul style="list-style-type: none"> • EFV¹ • NVP⁴ o PI rinforzato da ritonavir <ul style="list-style-type: none"> • FPV/r • LPV/r^{**} • SQV/r • ATV/r 	ABC/3TC ²⁻³ (*) TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC in co-formulazione • TDF/FTC in co-formulazione • fAPV/r: 700/100 mg bid o 1400/200 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid o 800/200 mg qd • SQV/r: 1000/100 mg bid o 1500/100 mg qd o 2000/100 mg qd
Alternativo	DRV/r ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC⁶ • ddI/3TC o FTC⁶ 	ZDV/3TC in co-formulazione

1 EFV: non raccomandato in donne in gravidanza o in donne che non applicano una contraccezione duratura e affidabile; non attivo su HIV-2 e HIV-1 di gruppo O

2 Controindicato se HLA B*5701 positivo. Anche in caso il test HLA B*5701 risultasse negativo è necessario counselling sulla possibilità di reazione da ipersensibilità (HSR)

3 ABC + NVP controindicato, a meno che HLA B*5701 non risulti negativo

4 NVP: Usare con molta attenzione in donne con CD4 >250 e uomini con CD4 >400/μL; non attivo su HIV-2 e HIV-1 di gruppo O

5 Approvato dalla FDA ma non ancora dall'EMA. Alcuni medici usano ATV/r nei regimi di prima linea

6 Solo se intollerante agli altri NRTIs raccomandati o se questi non fossero

* Abacavir dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con un elevato rischio cardiovascolare e/o pazienti con più di 100,000 copie/ml.

** Lo studio randomizzato ACTG 5142, ha dimostrato una minore efficacia virologica di LPV/r vs. EFV. Non si sono comunque rilevate mutazioni associate a resistenza ai PIs nei fallimenti da LPV/r.

Fallimento Virologico

Definizione	HIV RNA plasmatico confermato > 50 copie/ml 6 mesi dopo l'inizio della terapia (iniziale o modificata) in pazienti che rimangono in ART
Consigli generali	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare aderenza, accettazione, tollerabilità, interazioni tra farmaci, interazioni cibo-farmaci, problemi psicologici • Eseguire test di resistenza in corso di terapia in fallimento (solitamente affidabile con livelli di RNA plasmatico >500-1000 copie/ml) e ottenere i test precedenti per valutare mutazioni archiviate • Considerare il TDM • Rivalutare l'anamnesi farmacologica antiretrovirale • Identificare opzioni terapeutiche efficaci, farmaci e combinazioni potenzialmente efficaci
Gestione del fallimento virologico (VF)	<p>Se RNA plasmatico > 50 e <500-1000 copie/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllare l'aderenza • Controllare HIV RNA plasmatico da 1 a 2 mesi dopo • Migliorare la PK del PI con Ritonavir (se applicabile) <p>Se HIV RNA plasmatico confermato > 500/1000 copie/ml, cambiare regime non appena possibile: cosa cambiare dipende dal risultato del test di resistenza genotipico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessun riscontro di mutazioni associate a resistenza: ricontrollare aderenza, eseguire il TDM • Riscontro di mutazioni associate a resistenza: passare a un regime soppressivo basato sull'anamnesi farmacologica; consigliata una discussione multidisciplinare <p>Obiettivo del nuovo regime: HIV RNA plasmatico < 400 c/ml dopo 3 mesi, HIV</p> <p>RNA plasmatico < 50 c/ml dopo 6 mesi</p>

<p>In caso di dimostrate mutazioni associate a resistenza</p>	<p>Raccomandazioni generali:</p> <ul style="list-style-type: none">• Usare 2 o preferibilmente 3 farmaci attivi nel nuovo regime (compresi farmaci attivi appartenenti a classi precedentemente utilizzate) <p>Qualsiasi regime deve utilizzare almeno 1 farmaco da una classe precedentemente non utilizzata p.e. inibitori della fusione, dell'integrazione, del CCR5 (solo se il test del tropismo dimostra un virus R5-tropico)</p> <ul style="list-style-type: none">• Ritardare il cambio se, sulla base di dati di resistenza sono disponibili meno di 2 farmaci attivi, eccetto in pazienti con conta dei CD4 bassa (<1 00/mm³) o con alto rischio di deterioramento clinico per i quali l'obiettivo è il mantenimento dell'immunità attraverso una riduzione parziale dell'HIV RNA plasmatico (riduzione > 1 log) riciclando i farmaci già utilizzati.• Se opzioni limitate, considerare farmaci sperimentali e con nuovi meccanismi d'azione, preferendo l'inserimento in trial clinici (ma evitando la monoterapia funzionale)• Interruzioni terapeutiche non sono raccomandate <p>Ottimizzazione del nuovo regime:</p> <ul style="list-style-type: none">• Evitare NNRTI in pazienti precedentemente trattati con NNRTI; Etravirina è potenzialmente attivo in profili selezionati di resistenza agli NNRTI• Considerare la continuazione di 3TC o FTC anche in presenza di documentate mutazioni associate a resistenza (M1 84V/I)• Selezionare altri NRTI(s) potenzialmente attivi in base all'anamnesi farmacologica e alla valutazione complessiva delle resistenze (passate e presenti)• Selezionare un PI, rinforzato da ritonavir, attivo. Se possibile evitare regimi con doppio PI• Controllare sempre le interazioni farmacologiche e, quando necessario, eseguire il TDM dei farmaci del nuovo regime se disponibile <p>Se molte opzioni sono disponibili i criteri di preferenza includono: semplicità del regime, valutazione dei rischi di tossicità, interazioni farmacologiche, future terapie di salvataggio</p>
---	--

Terapia della donna HIV-positiva in gravidanza

La donna incinta deve essere monitorizzata ogni mese e il più vicino possibile alla data prevista per il parto.

Criteri per iniziare una ART nella donna in gravidanza (vd. i differenti scenari)	Gli stessi delle pazienti non in gravidanza
Obiettivo della terapia nella donna in gravidanza	Soppressione totale dell'HIV RNA plasmatico entro il terzo trimestre e in particolare al momento del parto
Test di resistenza	Come per le pazienti non in gravidanza ovvero prima di iniziare una ARV e in caso di fallimento virologico
<p>SCENARI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Donne che diventano gravide durante una ART 2. Donne naïve che diventano gravide e che rientrano nei criteri (CD4) per l'inizio di una ART 3. Donne naïve che diventano gravide e che non rientrano nei criteri (CD4) per l'inizio di una ART 4. Donne il cui follow up inizia dopo la 28esima settimana di gravidanza 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuare la ART in corso ma cambiare i farmaci potenzialmente teratogeni 2. Iniziare una ART all'inizio del secondo trimestre è ottimale 3. Iniziare una ART all'inizio della ventottesima settimana di gravidanza (al più tardi 12 settimane prima del parto); iniziare prima se carica virale elevata o rischio di parto prematuro 4. Iniziare una ART immediatamente

Regimi antiretrovirali in gravidanza	<p>Gli stessi della paziente non in gravidanza eccetto</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evitare EFV ● Non iniziare con ABC, NVP e TDF, ma è possibile continuarli se si è incominciato prima della gravidanza ● Tra i PI/r, preferire LPV/r o SQV/r ● Se possibile, includere AZT nel regime
Farmaci contro-indicati in gravidanza	Efavirenz, ddl + d4T, una combinazione di tre NRTI
AZT e.v. durante il travaglio	Beneficio incerto se HIV RNA plasmatico <50 c/ml
Singola dose di NVP durante il travaglio	Non raccomandato
Parto cesareo	Indicato a meno che HIV RNA plasmatico <50 c/ml alla settimana 34-36

PROFILASSI POST- ESPOSIZIONE

	PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE (PEP) RACCOMANDATA SE	
	Tipo di esposizione	Stato del paziente sorgente
Sangue	Penetrazione sottocutanea o intramuscolare con ago EV o IM, o dispositivo intravascolare	HIV + O stato sierologico non noto ma presenza di fattori di rischio per HIV
	<ul style="list-style-type: none"> • Danno percutaneo con un oggetto tagliente (bisturi), ago IM o SC • Ago da sutura • Contatto >15 min di una mucosa o di cute non integra 	HIV +
Secrezioni genitali	Sesso anale o vaginale	HIV + O stato sierologico non noto ma presenza di fattori di rischio per HIV
	Sesso orale passivo con eiaculazione	HIV +
Tossicodipendente per via endovenosa	Scambio di siringa, ago, materiale per la preparazione o qualunque altro tipo di materiale	HIV +

- Raccomandato il test rapido per HCV e HIV del paziente sorgente (se lo stato sierologico per HIV non è noto)
- Se il paziente sorgente è HIV-positivo in terapia ART richiedere il test genotipico se HIV RNA plasmatico >1000 copie/ml
- La PEP dovrebbe essere idealmente iniziata entro 4 ore dall'esposizione e non più tardi di 48 ore dopo

- Durata della PEP: 4 settimane
- Regime della PEP: TDF/FTC (in alternativa: ZDV/3TC) + [LPV/r compresse 400/100 mg bid o SQV/r 1000/100 mg bid]
- Screening completo per MST in caso di esposizione sessuale
- Follow-up:
 - Sierologia per HIV + HBV e HCV, test di gravidanza (per le donne) entro 48 ore dall'esposizione

- Rivalutazione delle indicazioni alla PEP da parte di un esperto di HIV entro 48-72 ore
- Valutare la tollerabilità del regime antiretrovirale PEP
- Transaminasi, HCV-PCR e sierologia per HCV a 1 mese se il paziente sorgente era HCV-positivo (dimostrato o sospettato)
- Ripetere sierologia per HIV dopo 2 e 4 mesi e sierologia per sifilide dopo 1 mese se esposizione sessuale

**Società Clinica Europea per l'AIDS
(EACS)
Linee guida per la
prevenzione e gestione
dei disordini metabolici in HIV**

MEMBRI DEL COMITATO

Jens Lundgren (Presidente),
Copenhagen, Danimarca

Manuel Battegay,
Basilea, Svizzera
Georg Behrens,
Hannover, Germania
Stephane De Wit,
Bruxelles, Belgio
Giovanni Guaraldi,
Modena, Italia
Christine Katlama,
Parigi, Francia
Esteban Martinez,
Barcellona, Spagna
Devi Nair,

Londra, Regno Unito
Bill Powderly,
Dublino, Irlanda
Peter Reiss,
Amsterdam, Paesi Bassi
Jussi Sutinen,
Helsinki, Finlandia
Alessandra Vigano,
Milano, Italia
E il comitato esecutivo della EACS

Riconoscimenti: Il comitato autore delle linee guida ha ricevuto utili commenti e suggerimenti dalle seguenti persone:

Heiner Bucher, David Burger, Nina Friis-Møller, Jose Gatell,
Markku Saraheimo, Signe Worm & Hannele Yki-Järvinen

Abbreviazioni utilizzate in questo documento

- ABC=abacavir
- ART=terapia antiretrovirale
- ATV=atazanavir
- CVD=malattia cardiovascolare
- d4T=stavudina
- ddl=didanosina
- DRV=darunavir
- EFV=efavirenz
- HBV=virus dell'epatite B
- HCV= virus dell'epatite C
- HDL-c=colesterolo HDL
- IHD=Malattia ischemica cardiaca
- LDL-c=colesterolo LDL
- IDV=indinavir
- LPV=lopinavir
- NFV=nelfinavir
- NNRTI=inibitori nonnucleosidici della trascrittasi inversa
- NRTI=inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa
- NVP=nevirapina
- PI=inibitori della proteasi
- PI/r=inibitori della proteasi potenziati farmacologicamente da ritonavir
- RTV=ritonavir (se usato come "booster"=/r)
- SQV=saquinavir
- TC=colesterolo totale
- TG=trigliceridi
- TDF=tenofovir
- TPV=tipranavir
- ZDV=zidovudina

Caratteristiche specifiche di HIV da considerare

Nell'infezione da HIV, la replicazione incontrollata del virus, la presenza di coinfezioni (p. es. HCV) e la ART contribuiscono a generare disordini metabolici. La prevenzione e la gestione dei disordini metabolici in HIV dovrebbero tenere in considerazione tutti e tre questi fattori.

Il personale sanitario implicato nella cura di pazienti HIV-positivi, se non esperto nell'uso di ART, dovrebbe consultare uno specialista in HIV prima di introdurre o modificare qualsiasi tipo di terapia il paziente HIV-positivo riceva.

Viceversa molti medici che curano pazienti HIV-positivi non sono specialisti in disordini metabolici e dovrebbero cercare una consulenza appropriata prima di affrontare la prevenzione e la gestione di queste condizioni.

In queste linee guida sono segnalate le condizioni in cui la consulenza per dismetabolismo è raccomandata.

Prevenire o gestire disordini metabolici in HIV spesso necessita di una terapia con numerosi farmaci con possibile aumento di rischio di

aderenza non ottimale e quindi compromissione del beneficio continuato di una ART.

Inoltre, la possibilità d'interazioni farmacologiche con la ART dovrebbe essere accuratamente valutata prima di aggiungere qualsiasi terapia.

A questo scopo esistono numerosi siti web:

www.HIV-druginteractions.org,

www.HIVpharmacology.com,

www.AIDSinfo.nih.gov.

Esistono scarse evidenze da trial randomizzati e controllati su come gestire in maniera efficace i disordini metabolici in HIV. In conseguenza di ciò la gestione è attualmente estrapolata dalle linee guida mediche generali.

Queste linee guida saranno regolarmente aggiornate secondo i risultati delle ricerche cliniche future all'indirizzo

www.europeanaidscinicalsociety.org

Le linee guida pubblicate su internet, così come le versioni aggiornate, conterranno informazioni più dettagliate e collegamenti ad altri siti web rilevanti.

nella gestione dei disordini metabolici

Le linee guida correnti mettono in risalto disordini metabolici comunemente osservati nella pratica clinica dei pazienti HIVpositivi e per cui devono essere presi in considerazione specifici

argomenti.

Altre condizioni nella gestione della malattia da HIV che non sono diffusamente discusse ma potrebbero essere incluse in versioni future sono:

- **Danno Renale**
Sia HIV sia alcuni farmaci antiretrovirali possono alterare la funzionalità renale. Alcuni farmaci utilizzati nel trattamento di HIV possono aver bisogno di un adeguamento del dosaggio in caso di funzionalità renale alterata.

- **Il contributo di HIV e della ART a disordini del tessuto osseo, che possono includere perdita di contenuto minerale e necrosi asettica della testa del femore, rimane non determinato. Al momento queste patologie dovrebbero essere gestite come nella popolazione generale.**

- **Disfunzioni sessuali sono di frequente riscontro e la loro gestione richiede spesso un approccio multidisciplinare che può comprendere sia un esperto counselling psicologico sia una terapia medica.**

Screening per disordini

Valutazione	
Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Familiarità per IHDⁱ precoce, diabete, ipertensione ▪ Terapia concomitante per dislipidemia/ipertensione/diabete ▪ Terapia concomitante con farmaci inducenti diabete/dislipidemiaⁱⁱ ▪ Stile di vita presente (consumo di alcool, fumo, attività fisica)
Lipidiiv	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TC a digiunoⁱⁱⁱ ▪ TG a digiunoⁱⁱⁱ ▪ LDL-c+HDL-c a digiunoⁱⁱⁱ
Glucosio ^v	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glicemia a digiunoⁱⁱⁱ
Composizione corporea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indice di massa corporea ▪ Circonferenza addominale ▪ Ratio vita-fianchi ▪ Valutazione clinica della lipodistrofia
Ipertensione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pressione arteriosa
Malattia cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valutazione del rischio^{vi} ▪ ECG
Insufficienza renale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Filtrazione glomerulare stimata^{vii} ▪ Esame Urine (dipstick)

i Attacco cardiovascolare in un parente di primo grado maschio di età <55 anni o in una parente di primo grado femmina di età <65 anni.

ii P. es. farmaci neurolettici compresi clozapina e olanzapina; pentamidina, glicocorticoidi, IFN- α , diuretici tiazidici, furosemide, fenitoina, diazossido e altri.

iii Digiuno definito come un periodo senza assunzione di calorie di almeno 8 ore

iv Valutazione e controlli dovrebbero aumentare di frequenza in caso di dislipidemia grave (vd. 30), pressione arteriosa elevata (vd. 40) o iperglicemia a digiuno (vd. 36) e /o se vengono introdotti trattamenti medici per correggere le suddette condizioni.

v Il test da carico di glucosio orale può essere considerato se ripetute misurazioni della glicemia a digiuno

metabolici in pazienti HIV-positivi

	Quale paziente?		Frequenza della valutazione
}	Ogni paziente	}	Alla diagnosi di HIV Alla diagnosi di HIV, prima di iniziare una ART e ogni anno di lì in poi a meno che non sia specificamente indicato ^{iv}
}	Ogni paziente specificamente		Alla diagnosi di HIV, prima di iniziare una ART e ogni anno di lì in poi a meno che non sia indicato ^{iv}
	Ogni paziente		Alla diagnosi di HIV, prima di iniziare una ART e ogni anno di lì in poi a meno che non sia specificamente indicato ^{iv}
}	Ogni paziente	}	Alla diagnosi di HIV, prima di iniziare una ART e ogni anno di lì in poi Ogni anno
	Ogni paziente		Alla diagnosi di HIV, prima di iniziare una ART e ogni anno di lì in poi a meno che non sia specificamente indicato ^{iv}
}	Ogni paziente		Prima di iniziare una ART e poi ogni anno
	Pazienti che assumono farmaci eliminati per via renale		Prima dell'inizio del farmaco in considerazione, dopo 4 settimane, dopo 6 mesi e, con parametri nei limiti di norma, ogni anno

confermano valori nell'intervallo 6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL) in quanto può rivelare la presenza di diabete in questi pazienti

vi Usare calcolatori di rischio per stimare il rischio a 10 anni di sviluppare eventi IHD - <http://www.chip.dk/tools.aspx>. E' da notare che, se

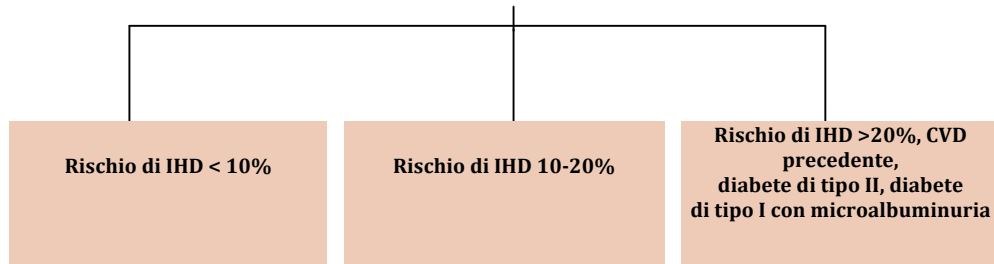
il paziente assume farmaci per controllare la dislipidemia, deve essere usata cautela nell'interpretazione della stima.

vii Usare calcolatori per stimare la filtrazione glomerulare (eGFR) secondo la formula di CockcroftGault - <http://www.cphiv.dk/TOOLS.aspx>

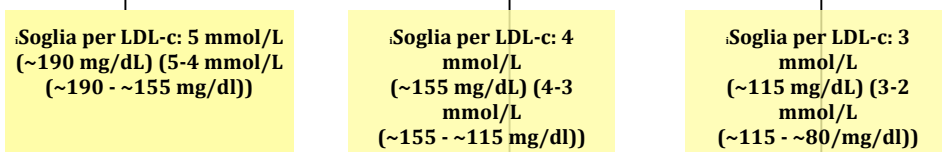
Prevenzione di malattia cardiovascolare

Principi: L'intensità degli sforzi per prevenire la malattia cardiovascolare dipende dal rischio assoluto di IHD, calcolato attraverso l'equazione di Framingham (vd. <http://www.cphiv.dk/tools.aspx>). Gli sforzi preventivi sono di natura differente e richiedono il coinvolgimento di cardiologi, in particolare se il rischio di IHD è elevato.

RISCHIO STIMATO DI IHD NEI SUCCESSIVI 10 ANNI



Incoraggiare cambiamenti nello stile di vita (dieta, esercizio, astensione dal fumo), ridurre il grasso viscerale, ridurre la resistenza all'insulina e trattare l'ipertensione



Considerare una modifica della ART se: i LDL-c al di sopra della soglia, «ART implicata nell'aumentare i livelli di LDL-c, se possibile senza compromettere la soppressione di HIV»

Considerare una modifica della ART se: i LDL-c al di sopra della soglia, «ART implicata nell'aumentare i livelli di LDL-c, se possibile senza compromettere la soppressione di HIV»

Considerare fortemente una modifica della ART se: i LDL-c al di sopra della soglia, «ART implicata nell'incrementare i livelli di LDL-c, se possibile senza compromettere la soppressione di HIV»

Se cambiamenti nello stile di vita, con o senza modificazioni della ART, non esitano in una sufficiente riduzione di LDLc al di sotto del valore soglia, l'uso di farmaci per ridurre i lipidi dovrebbe essere preso in considerazione (vd. 32).

i I livelli soglia per LDL-c (unità: mmol/L (mg/dL)) sono più elevati rispetto alle linee guida per la popolazione generale (in parentesi sotto sono indicati livelli più ristretti per cui alcuni esperti considererebbero un intervento terapeutico). In caso LDL-c non possa essere correttamente calcolato a causa di valori elevati di trigliceridemia, dovrebbe essere utilizzato il valore soglia per il non-HDL-c che è di 0.8 mmol/L (30 mg/dl) più elevato del corrispettivo valore per LDL-c.

ii Possibilità di modifica della ART includono: **(1)** sostituire un PI/r con un NNRTI o con un altro PI/r in grado di causare meno disturbi metabolici (vd. p. 34); **(2)** sostituire d4T o ZDV con TDF. In pazienti con rischio di IHD a 10 anni >20% o con CVD precedente il rischio di eventi cardiovascolari e morte cardiaca sarà generalmente superiore al rischio di progressione ad AIDS o morte e in questi pazienti una strategia per ridurre il rischio di CVD attraverso modificazioni della ART è dunque particolarmente appropriato. Dati recenti suggeriscono che ABV debba essere utilizzato con cautela in pazienti ad elevato rischio CV; non è chiaro se pazienti ad elevato rischio CV in ABV debbano cambiare regime in quanto l'impatto di TDF sul rischio CV è sconosciuto e gli altri NRTIs sono associati a disturbi metabolici.

■ Pressione arteriosa:
↑trattare l'ipertensione (vd. 40).

■ Livelli di TG: Non è sicuro se TG↑ contribuiscano al rischio CVD e se debbano essere trattati (vd. 32).

■ Acido acetilsalicilico a basse dosi:
Indicato solo in pazienti ad alto rischio (sopra nella colonna di destra) in quanto il

rischio di sanguinamento intracerebrale aumenta del 25% e del sanguinamento extracerebrale del 50%; è probabile che il danno superi il beneficio se il rischio di IHD è inferiore.

■ Beneficio combinato degli interventi: la riduzione di 10

mmHg della pressione sistolica, la riduzione di 1 mmol/L del TC e l'uso di acido acetilsalicilico a basse dosi riducono ciascuno il rischio di IHD del 20-25%; l'effetto è additivo. L'astensione dal fumo riduce maggiormente il rischio di IHD - del 50% - ed è additivo con gli altri interventi.

Interventi sullo stile di vitai

Intervento	Principi
Counselling per smettere di fumare	<ul style="list-style-type: none"> • Frasi brevi e inequivocabili sulla necessità di smettere di fumare • Se il paziente non lo prende in considerazione, tentare di motivarlo ed enfatizzare gli aspetti positivi a breve termine (più soldi per cose migliori, gusto migliore per il cibo, pelle migliore, meno dispnea) e i vantaggi a lungo termine (prevenzione di BPCO, IHD, ictus, tumori polmonari) • Se il paziente lo sta considerando tentare di fissare una data per lo stop, creare una forma di ricompensa • Usare prodotti per la sostituzione di nicotina (cerotti, chewing gum, spray), vareniclina, o bupropione (nota: il bupropione può interagire con PI e NNRTI) durante la fase di svezzamento se necessario • Considerare di inviare il paziente a una clinica specializzata nella disassuefazione dal fumo • Anticipare le ricadute, spiegarle e considerarle come parte del processo di svezzamento fino alla totale astensione dalla nicotina
Counseling nella dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Limitare l'assunzione di grassi saturi e colesterolo • Ridurre l'assunzione totale di grasso al 30% e di colesterolo nella dieta a <300 mg/die • Consigliare l'assunzione di verdura, frutta, cereali contenenti fibre • Consigliare il consumo di pesce, pollame (senza pelle), carne magra e la bassa assunzione di grassi con la dieta • Mantenere l'ingresso calorico bilanciato con il consumo energetico • Considerare una consulenza dietistica, un diario settimanale di cibo e bevande per scoprire calorie "nascoste" • Evitare le abbuffate (dieta a "yo yo") • In pazienti con deperimento organico HIV-correlato e dislipidemia trattare il deperimento prima e considerare la consulenza dietistica. • Pazienti con BMI>30 kg/m² dovrebbero essere incoraggiati a perdere peso. Diete basate su digiuni protratti non sono indicate in persone HIV-positive (meccanismi di difesa immunitaria potenzialmente diminuiti). La malnutrizione deve essere trattata ove presente. Intervallo di BMI normale: 18.5-24.9; Sovrappeso: 25.0- 29.9, Obesità: > 30.0 kg/m².

Esercizio	<ul style="list-style-type: none">• Promuovere uno stile di vita attivo per prevenire obesità, ipertensione e diabete• Consigliare un esercizio regolare di livello moderato piuttosto che intenso• Incoraggiare attività fisiche auto-dirette di livello moderato (fare le scale, andare in bicicletta o camminare per andare a lavorare, ciclismo, nuoto, camminate a piedi etc.)• Ottenere una buona forma fisica dal punto di vista cardiovascolare (p. es. 30 minuti di camminata svelta 5/7 giorni a settimana) Mantenere forza muscolare e flessibilità articolare
-----------	--

i Basato sulle raccomandazioni della "US Preventive Services Task Force". Linee guida dettagliate con la gradazione delle evidenze sono disponibili (come fulltext) all'indirizzo <http://odphp.osophs.dhhs.gov/pubs/guidecps/pcpstoc.htm>

Principi: Livelli aumentati di LDL-c aumentano il rischio di CVD e la loro riduzione diminuisce il rischio; per il HDL-c è vero il contrario Viceversa le implicazioni per il

Gestione della

rischio CVD di livelli superiori alla norma di TG sono meno chiare, come lo è il beneficio clinico di trattare la ipertrigliceridemia moderata.

Farmaci utilizzati per

Classe farmacologica	Farmaco	Dose	Effetto
Statina	Atorvastatina	1 0-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱ
	Fluvastatina	20-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱ
	Pravastatina	20-80 mg QD	LDL-c↓ ⁱ
	Rosuvastatina	5-40 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱ
	Simvastatina	10-80 mg QD	LDL-c↓
idell'assorbimento del colesterolo ↓	Ezetimibe	10 mg QD	LDL-c↓ ⁱⁱⁱ
Derivato dell'acido nicotinico	Acipimox	1.0-1.5 g QD	TG↓
Fibrato	Bezafibrato	400 mg QD	TG↓
	Fenofibrato	67-267 mg QD	TG↓
	Ciprofibrato	100 mg QD	TG↓
	Gemfibrozil	900 mg QD/600 bid	TG↓
Esteri dell'acido Omega 3	MaxEPA	5 g bid	TG↓
	Omacor	1-2 g bid	TG↓

dislipidemia

Dieta, esercizio e mantenimento di un normale peso tendono a ridurre la dislipidemia; qualora non risultassero efficaci, considerare una modificazione

della ART e, successivamente, l'utilizzo di farmaci che riducano i lipidi in pazienti ad alto rischio (vd. 26).

trattare la dislipidemia

Effetti collaterali	Note sull'uso di statine insieme a una ART	
	Uso con PI/r	Uso con NNRTI
Sintomi gastrointestinali, cefalea, insonnia, rbdomiolisi ^(rara) ed epatite tossica	Relativamente controindicato	Considerare una dose maggiore ^{iv}
	Considerare una dose maggiore ^{iv}	Considerare una dose maggiore ^{iv}
	Considerare una dose maggiore ^{iv-vi}	Considerare una dose maggiore ^{iv}
	Iniziare con una bassa dose ^v	Iniziare con una bassa dose ^v
	Controindicato	Considerare una dose maggiore ^{iv}
Sintomi gastrointestinali	Interazioni con ART non note	
Flushing, rash, cefalea, sintomi gastrointestinali Sintomi gastrointestinali,		
epatite tossica, miopatia e rbdomiolisi		

i, ii, iii Intervallo di riduzione attesa di LDL-c: i 0.8-1.5 mmol/L (35-60 mg/dL), ii 1.5-2.5 mmol/L (60-100 mg/dl), iii 0.2-0.5 mmol/L (10-20 mg/dL).

iv, v Il farmaco ART può essere un ^{iv}induttore (=minor effetto della statina, _{iv}graduale di dose per ottenere l'effetto atteso_{i,ii}) o un ^vinibitore (=tossicità da statine, _v↓dose) della eliminazione delle statine.

vi Eccezione: Se usato con DRV/r, Iniziare con una dose minore di pravastatina.

Raccomandazioni terapeutiche

Tipo di dislipidemia	Prima scelta ⁱ	Terapia di combinazione ⁱ
Ipercolesterolemia isolata (LDL-c > soglia (vd. 22))	Statine ⁱⁱ	+ Ezetimibe
Iperlipidemia combinata (LDL-c > soglia (see 22) E TG 5 - 10 mmol/l ⁱⁱⁱ)	Statine ⁱⁱ	+ Fibrati ^{iv} (/derivati dell'acido nicotinico)
Ipertrigliceridemia isolata (TG 2.3-10 mmol/l ⁱⁱⁱ)	Dieta, astensione dall'alcool	-
Ipertrigliceridemia grave (> 10 mmol/l ⁱⁱⁱ)	Fibrati	+ Esteri dell'acido Omega 3 (/derivati dell'acido nicotinico)

ⁱ Obiettivo della terapia è di diminuire LDL-c < valori soglia (vd. 26). Controllare i lipidi plasmatici a digiuno prima di iniziare il trattamento, 4-12 settimane dopo l'inizio o la modificazione della terapia, e annualmente in caso i valori siano ritornati al di sotto dei valori soglia. Se non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici consultare un esperto di dislipidemia.

ⁱⁱ Controllare AST (< x 3 ULN) e CK (< x5 ULN) prima dell'inizio della terapia, a 4-12 settimane dall'inizio del trattamento e poi annualmente se i valori tornassero nell'intervallo di normalità.

ⁱⁱⁱ Non è definito se tali elevati valori di TG portino a un eccessivo rischio di CVD; la priorità dovrebbe essere ridurre LDL-c al di sotto dei valori soglia (vd. 26).

^{iv} Una terapia di combinazione contenente statine e gemfibrozil (e, in minor percentuale, altri fibrati) aumenta il rischio di rabdomiolisi e dovrebbe essere evitata se possibile.

Impatto metabolico di farmaci antiretrovirali & classi di farmaci

Minore → impatto metabolico dei farmaci → Maggiore

impatto metabolico dei farmaci ↓ Minore Maggiore	NNRTI	NRTI	PI
	NVP	3TC / FTC TDF	
	EFV	ZDV ABC	ATV/r SQV/r
		ddl	LPV/r fAPV/r
		d4T	IDV/r TPV/r RTV (dose piena)

i Scarsi dati sull'uso di inibitori della fusione (enfuvirtide), inibitori dell'integrasi (raltegravir), e inibitori del CCR5 (maraviroc) suggeriscono che questi farmaci hanno un impatto metabolico limitato, ma l'esperienza nell'uso di tali sostanze è limitata nel tempo.

Prevenzione e gestione

Lipoatrofia

Prevenzione

- Evitare d4T e ZDV o preventivamente cambiarli

Gestione

- Modificazioni della ART
 - Cambiare da d4T o AZT ad ABC o TDF:
 - Modificazioni della ART sono i soli provvedimenti in grado di ristabilire parzialmente il grasso sottocutaneo; aumentare il grasso totale degli arti di ~400- 500g/anno
 - Rischio di nuove tossicità (reazione di ipersensibilità ad ABC?; nefrotossicità associata a TDF?)
 - Cambiare a regimi senza NRTIs □ aumentare il grasso totale degli arti di ~400-500g/anno □ Può aumentare il rischio di dislipidemia
 - Minor quantità di dati su lla sicurezza virologica

■ Intervento chirurgico

- Proposto per la correzione della sola lipoatrofia facciale; i materiali di riempimento possono essere riassorbibili (effetto limitato) o permanenti (non è nota la durata dell'effetto cosmetico)ⁱ
- Scarsi trial randomizzati e controllati e nessuno studio comparativo sulle differenti metodologie
- Interventi farmacologici per trattare la lipoatrofia non si sono dimostrati efficaci e possono aggiungere nuove complicanze
 - Pioglitazone - forse vantaggioso in pazienti che non assumono d4T
 - Rosiglitazone e Pioglitazone - miglioramento della sensibilità all'insulina
 - Rosiglitazone: aumento del livello dei lipidi plasmatici e di rischio di IHD

della lipodistrofia

Lipoipertrofia	
<p><u>Prevenzione</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Nessuna strategia efficace■ Aumento di peso atteso con una ART efficace■ Una riduzione di peso o un mancato aumento possono diminuire il grasso viscerale <p><u>Gestioneⁱⁱ</u></p> <ul style="list-style-type: none">■ Dieta e attività fisica possono ridurre il grasso viscerale;● Dati limitati, ma forse riduzione del tessuto grasso viscerale e miglioramenti nella sensibilità all'insulina e nei lipidi plasmatici soprattutto nell'obesità associata alla lipoipertrofia● Nessun trial prospettico in pazienti HIV-positivi per definire il grado di dieta e/o di attività fisica necessaria per mantenere la riduzione del grasso viscerale.● Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea	<ul style="list-style-type: none">■ Interventi farmacologici per trattare la lipoipertrofia non hanno dimostrato una efficacia a lungo termine e possono aggiungere nuove complicanze<ul style="list-style-type: none">● Ormone della crescita<ul style="list-style-type: none">□ Diminuisce il tessuto grasso viscerale□ Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea e la resistenza all'insulina.● Metformina<ul style="list-style-type: none">□ Diminuisce il tessuto adiposo viscerale nelle persone resistenti all'insulina□ Può peggiorare la lipoatrofia sottocutanea.● Terapia chirurgica può essere considerata per lipomi localizzati/gibbo di bufalo<ul style="list-style-type: none">□ Variabile durata dell'effetto

i Vedere (<http://www.europeanidsclinicalociety.org>) per un elenco di argomentazioni a favore e contro vari tipi di materiali di riempimento e alcuni esempi di tipi specifici.

ii Tesamorelin ha dimostrato di ridurre il volume del tessuto adiposo viscerale; il farmaco non è attualmente autorizzato in Europa

Terapia del diabete di tipo 2

Criteria diagnosticiⁱ		
	Glicemia plasmatica a digiuno mmol/l (mg/dl)ⁱⁱ	Test orale di carico di glucosio (OGTT) valore a 2h mM (mg/dl) ii
Diabete	≥7.0 (126) O-----▶	≥11.1 (200)
Alterata tolleranza al glucosio(IGT)	< 7.0 (126) E -----▶	7.8 - 11.0 (140 - 199)
Alterata glicemia a digiuno (IFG)	6.1 - 6.9 (110 - 125) E -----▶	< 7.8 (140)

i Come definito dall'OMS e dalla Federazione Internazionale del Diabete (2005).

ii Un riscontro anormale dovrebbe essere ripetuto prima di confermare la diagnosi.

iii Raccomandato in pazienti con glicemia plasmatica a digiuno di 6.1 - 6.9 mmol/L (110 - 125 mg/dL) in quanto potrebbe diagnosticare un diabete manifesto.

Sia IGT sia IFG aumentano morbilità e mortalità cardiovascolari, e aumentano il rischio di sviluppare diabete di 4-6

volte. A questi pazienti dovrebbero essere consigliate modifiche nello stile di vita e valutati e trattati i loro fattori di rischio CV.

Interventi per trattare il diabete (studiati unicamente in persone in corso di ART)				
Intervento	Dose	Decremento atteso nell'HbA1c (%)	Effetti collaterali	Commenti
Interventi sullo stile di vita		1 - 2		Il grasso addominale e sottocutaneo possono↓
Metformina	Iniziare con 500-750 mg qd/bid, aumentare alla	1.5	Sintomi gastrointestinali, acidosi lattica (rara). Controindicato	Può peggiorare la lipoatrofia

	massima dose tollerata di 2 (-3) g/die in 4-6 settimane		nell'insufficienza renale	
Tiazolidinodioni: Rosiglitazone Pioglitazone	4-8mg/die, 15-45 mg/die	0.5 – 1.4	Ritenzione idrica, insufficienza cardiaca, aumento di peso	Vd. anche 34 Controindicati se scompenso cardiaco (presente o passato)
Insulina	Vd. sotto	Nessun limite	Ipoglicemia, aumento di peso	Alti dosaggi possono essere necessari (1-2 UI/kg).

Individualizzare la terapia: metformina per pazienti sovrappeso, pioglitazone (rosiglitazone) per pazienti lipoatrofici. Metformina e glitazoni possono essere combinati. Il diabete è, tipicamente, una malattia progressiva e le terapie devono essere modificate di conseguenza. Non vi sono al momento dati sull'uso di altri farmaci antidiabetici (sulfoniluree, glinidi, mimetici dell'incertina, inibitori dell'alfa-glucosidasi) nel trattamento di pazienti HIV-positivi che assumono una ART. Se gli obiettivi terapeutici non sono raggiunti con farmaci orali deve essere iniziata una terapia insulinica. Iniziare con 10 UI di insulina a lunga durata alla sera. Insegnare al paziente a controllare i valori di glicemia a digiuno e ad aumentare la dose di 2 unità ogni 3 giorni fino a quando la glicemia a digiuno non raggiunge valori < 6.1 mmol/l. La metformina orale dovrebbe essere proseguita insieme alla terapia insulinica.

Gestione dei pazienti diabetici

Obiettivi terapeutici: controllo glicemico (HbA1c < 6.5-7.0% senza ipoglicemie, glicemia a digiuno 4-6 mmol/l (73-110 mg/dl)); lipidi plasmatici e pressione arteriosa nei limiti di norma (vd. 26 e 40). Si dovrebbe considerare la somministrazione di acido acetilsalicilico (75- 150mg/d) in tutti i pazienti diabetici.

Controlli per la nefropatia e la retinopatia dovrebbero essere eseguiti come nei pazienti diabetici non HIV-positivi.

E' raccomandata la consulenza con uno specialista in diabetologia. Per ulteriore approfondimento:

www.easd.org

<http://www.who.int/diabetes/publications>

Prevenzione e gestione dell'iperlattacidemia

Fattori di rischio	Prevenzione / Diagnosi	Sintomi
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uso di d4T > ZDV > ddl <input type="checkbox"/> Coinfezione con HCV/HBV <input type="checkbox"/> Uso di ribavirina <input type="checkbox"/> Epatopatia <input type="checkbox"/> Bassa conta di ^{CD4} <input type="checkbox"/> Gravidanza <input type="checkbox"/> Sesso femminile <input type="checkbox"/> Obesità 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Evitare la combinazione d4T + ddl <input type="checkbox"/> Il controllo abituale dei livelli di lattato sierico non è raccomandato in quanto non predittivo del rischio di acidosi lattica. <input type="checkbox"/> In caso di sintomi suggestivi di iperlattacidemia è indicata misurazione di lattato sierico, bicarbonato, emogasanalisi con pH <input type="checkbox"/> Attento monitoraggio se > 1 fattore di rischio 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Iperlattacidemia: Nausea inspiegabile, dolore addominale, epatomegalia, perdita di peso <input type="checkbox"/> Acidosi: astenia, dispnea, aritmie <input type="checkbox"/> Sindrome tipo Guillain-Barré

Gestione

Lattato sierico (mmol/L)	Sintomi	Azione
> 5 ⁱ	Sì/No	<ul style="list-style-type: none"> ● Ripetere l'esame in condizioni standard per conferma ed eseguire emogasanalisi per pH e bicarbonati ● Se confermato escludere altre cause comuni <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pH arterioso↓ e/o bicarbonati↓ⁱ: interrompere NRTIs <input type="checkbox"/> pH arterioso e/o bicarbonati normali: Considerare un cambio di NRTI da alto a basso rischio & attento monitoraggio o interrompere NRTIs
2-5	Sì	<ul style="list-style-type: none"> ● Escludere altre cause; se nessuna riscontrata seguire attentamente O considerare un cambio di NRTI da alto a basso rischio, O interrompere NRTIs

2- 5	No	<ul style="list-style-type: none"> ● Ripetere il test □ se confermato: seguire attentamente
<2		<ul style="list-style-type: none"> ● Nulla

i L'acidosi lattica è una condizione rara ma potenzialmente letale solitamente associata a sintomi; il rischio è elevato in caso di lattato sierico > 5 e soprattutto > 10 mmol/L.

Gestione dell'acidosi lattica (a prescindere dai livelli di lattato sierico): Ospedalizzare il paziente. Interrompere gli NRTIs. Infondere liquidi di supporto. Può essere dato un supplemento vitaminico (Complesso di vitamina B forte 4 ml bid, riboflavina 20 mg bid, tiamina 100 mg bid; L-carnitina 1000 mg bid), sebbene il beneficio non sia ben documentato.

Gestione basata sulla misurazione della pressione

Raccomandazioni di intervento stratificate in

Pressione arteriosa (mmHg) ⁱ - livelli				
Altri fattori di rischio e anamnesi	Normale: SBP 120-129 o DBP 80-84	Alta normale: SBP 130-139 o DBP 85-89	Grado 1: SBP140-159 o DBP 90-99	
Nessun altro fattore di rischio	Rischio medio	Rischio medio	Rischio aggiunto basso	
	Nessun intervento sulla BP	Nessun intervento sulla BP	Cambiamenti nello stile di vita per vari mesi ⁱⁱ poi possibile terapia farmacologica ⁱⁱⁱ	
1-2 fattori di rischio ^{iv}	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	
	Cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	Cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	Cambiamenti nello stile di vita per vari mesi ⁱⁱ , poi terapia farmacologica ⁱⁱⁱ	
3 o più fattori di rischio ^{iv} o danno d'organov ^o moderato diabete	Rischio aggiunto	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	
	Cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	Terapia farmacologica ⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	Terapia farmacologica ⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	
Condizioni cliniche associate ^{iv}	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	
	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati	

arteriosa/ diagnosi di ipertensione -1/2-

base ai livelli pressori e ad altri fattori di rischio

+ diagnosi & grado di ipertensione	
Grado 2: SBP 160-179 o DBP100-109	Grado 3: SBP > 180 o DBP > 110
Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
Cambiamenti nello stile di vita per vari mesi ⁱⁱ , poi terapia farmacologica ⁱⁱⁱ	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati
Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
Cambiamenti nello stile di vita per vari mesi ⁱⁱ , poi terapia farmacologica ⁱⁱⁱ	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱⁱ immediati
Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Terapia farmacologica ⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vitaii	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati
Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati	Terapia farmacologica ⁱⁱⁱ e cambiamenti nello stile di vita ⁱⁱ immediati

Gestione basata sulla misurazione della pressione arteriosa/ diagnosi di ipertensione -2/2-

i SBP =pressione arteriosa sistolica; DBP =pressione arteriosa diastolica.

Misurazioni ripetute della pressione arteriosa dovrebbero essere eseguiti per la stratificazione

ii Interventi sullo stile di vita raccomandati – vd. 28. Tabella adattata da J.Hypertension 2003; 21:1779-86.

iii La terapia farmacologica può essere iniziata o con un bassa dose di una singola sostanza o con una bassa dose di una combinazione di due sostanze. Una terapia di combinazione sarà necessaria in alcuni pazienti per raggiungere la pressione arteriosa ottimale. Per indicazioni e controindicazioni delle maggiori classi di farmaci anti-ipertensivi vd.

<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>

Trattamento medico dell'ipertensione non complicata: I scelta: Tiazidico o ACE-inibitore, II scelta: Amlodipina (Iniziare con 5mg QD) o una combinazione di due antiipertensivi. Attendere (2-) 6 settimane di terapia per valutare l'abbassamento della pressione arteriosa. Un' ipertensione di grado 3 o un non raggiungimento degli obiettivi (vd. oltre) dopo 2-6 settimane dall'inizio della II scelta: consultare un esperto in ipertensione. La cosomministrazione di PIs e calcio antagonisti (CCB) può risultare in

concentrazioni plasmatiche significativamente più elevate di CCB risultanti in un rischio aumentato di tossicità ed effetto prolungato; gli NNRTIs possono diminuire le concentrazioni plasmatiche dei CCBs e ridurre l'efficacia. L'atenololo è il beta-bloccante preferito in concomitanza con ARVs; le concentrazioni plasmatiche di metoprololo possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con PI/r. Consultare un farmacologo clinico o un farmacista in caso di combinazione di un altro farmaco antiipertensivo e ARVs.

iv I fattori di rischio includono l'età (>45 anni per gli uomini; > 55 anni per le donne), fumo, anamnesi famigliare di CVD prematura

v Danno d'organo (ipertrofia del ventricolo sinistro, evidenza ecografica di ispessimento della parete arteriosa, microalbuminuria)

vi Condizioni cliniche associate (CVD, IHD, nefropatia, vasculopatia periferica, retinopatia avanzata);

Obiettivi del trattamento: **Riduzione della SBP a <140/90 mmHg e a un livello inferiore se tollerata, in caso di diabete SBP<130/80 mmHg; valori di SBP <140 mmHg possono essere difficilmente ottenuti nell'anziano.**

Attenzione: **Cautela deve essere posta nelle interazioni farmacologiche tra antiipertensivi e ART.**

**Società Clinica Europea per l'AIDS
(EACS)
Linee guida per la gestione clinica
e il trattamento delle epatiti
croniche B e C in adulti coinfecti
con HIV.**

Queste linee guida europee provengono dalle concise conclusioni della prima "consensus conference" europea sul trattamento delle epatiti B e C croniche in pazienti coinfecti con HIV. J Hepatol 2005;42:615-624, dalle raccomandazioni aggiornate del comitato Internazionale HCV-HIV

(Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007. AIDS. 2007;21:1073-1089) e dalla discussione con il seguente comitato di esperti:

MEMBRI DEL COMITATO

Jürgen Rockstroh (Presidente),
Bonn, Germania

Sanjay Bhagani,
Londra, Regno Unito
Raffaele Bruno,
Pavia, Italia
Stefan Mauss,
Dusseldorf, Germania
Lars Peters,
Copenhagen, Danimarca
Massimo Puoti,
Brescia, Italia

Vicente Soriano,
Madrid, Spagna
Cristina Tural,
Barcellona, Spagna
Yves Benhamou,
Parigi, Francia

Raccomandazioni generali per la cura dei pazienti HIV-positivi coinfecti con virus epatitici.

SCREENING

1. In tutti i pazienti HIV-positivi dovrebbe essere effettuato uno screening per epatite C alla diagnosi e poi ogni anno. Tale controllo dovrebbe essere eseguito attraverso un test anticorpale anti-HCV di terza generazione. Un risultato positivo dovrebbe essere seguito dalla valutazione della presenza di HCVRNA e dalla determinazione del genotipo. Ai pazienti con fattori di rischio (tossicodipendenti per via endovenosa (IVDU) attivi, rapporti sessuali traumatici non protetti; considerare la recente epidemia di Epatite C acuta tra gli omosessuali (MSM)) con un inspiegabile aumento delle transaminasi e un test anticorpale anti-HCV negativo dovrebbe essere praticato il test dell'HCV-RNA per il rilevamento precoce di un'infezione recente.
2. In tutti i pazienti HIV-positivi dovrebbe essere effettuato uno screening per epatite A e B dovrebbe.
3. In tutti i pazienti HBsAg+ devono essere ricercati anticorpi antiepatite delta.

VACCINAZIONE

4. Ai pazienti non portatori di anticorpi IgG anti-HAV e anticorpi anti-HBV dovrebbe essere proposta la vaccinazione per il rispettivo virus al fine di prevenire l'infezione indipendentemente dal loro numero di CD4. La risposta al vaccino è influenzata dalla conta dei CD4 e dai livelli di HIV-RNA. In pazienti con bassa conta di CD4 (< 200/μl) e replicazione virale HIV in atto, una HAART dovrebbe essere iniziata

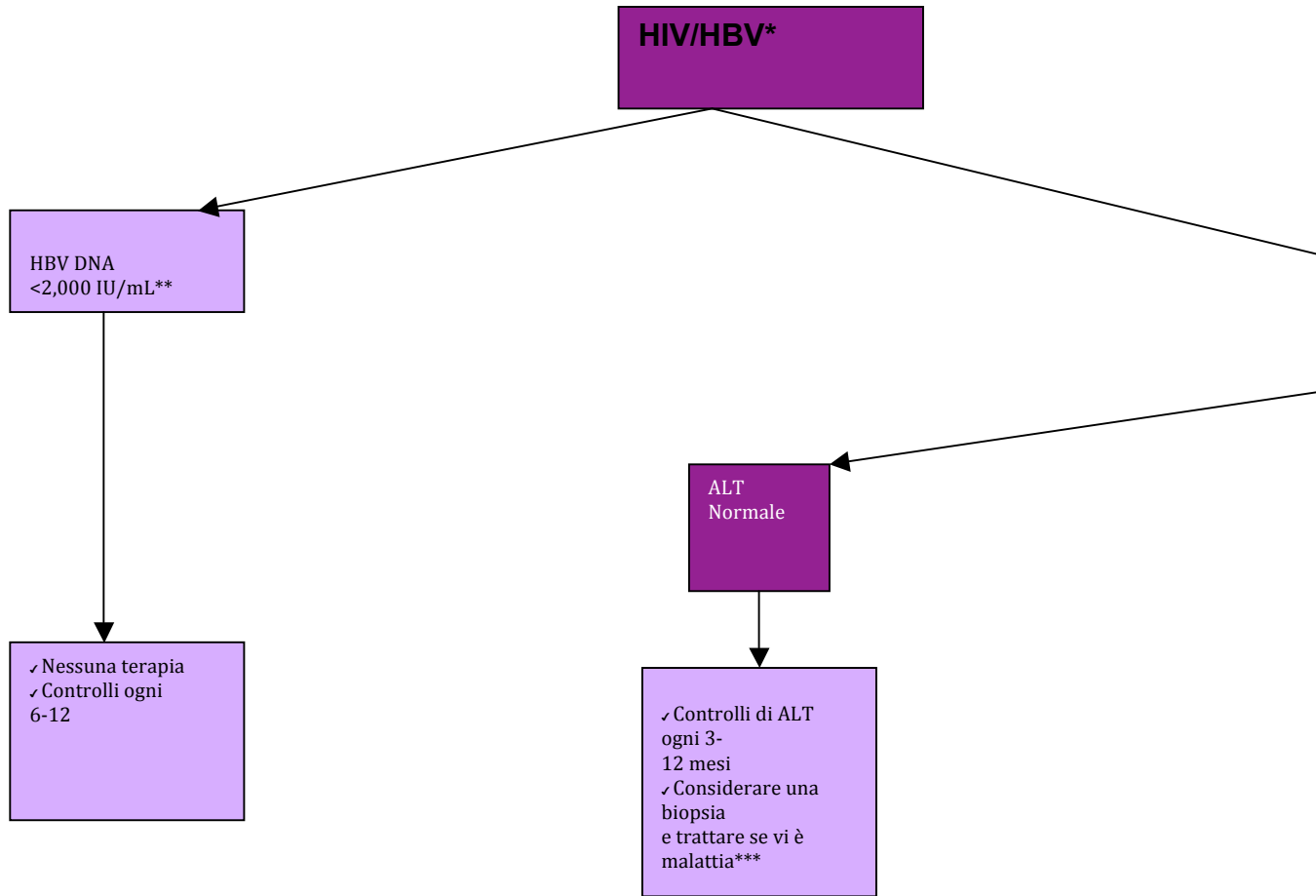
prima della rispettiva vaccinazione. In caso di risposta insufficiente (anti-HBs < 10 IU/l) si dovrebbe considerare la ri-vaccinazione. Una rivaccinazione con dose doppia (40μg) a 3-4 punti vaccinali (mesi 0, 1, 6 e 12) può aiutare ad aumentare il tasso di risposta alla vaccinazione. I pazienti che non hanno sierconvertito dopo la vaccinazione per epatite B, e che restano a rischio d'infezione da HBV, dovrebbero essere controllati annualmente attraverso i marker di HBV.

PREVENZIONE/SOSTEGNO

5. Un sostegno psicologico, sociale e medico dovrebbe essere disponibile per aiutare pazienti che assumono grandi quantità di alcool a interromperne l'abuso o per consigliarli fortemente a limitarne il consumo.
6. Dovrebbe essere considerata una terapia sostitutiva (terapia di rimpiazzo di oppioidi) nei pazienti tossicodipendenti attivi come primo passo verso l'interruzione del consumo; il sostegno fornito (p. es. attraverso programmi di approvvigionamento di aghi e siringhe sterili) riduce il rischio di re-infezione includendo la trasmissione virale parenterale (strategie di riduzione del danno).
7. Dal momento che HBV, HIV e, raramente, HCV sono trasmessi sessualmente, un counseling adeguato circa l'uso del preservativo dovrebbe essere fornito. Le pratiche sessuali traumatiche non protette associate a un alto rischio di contatto ematico devono essere sconsigliate.

Figura 1:

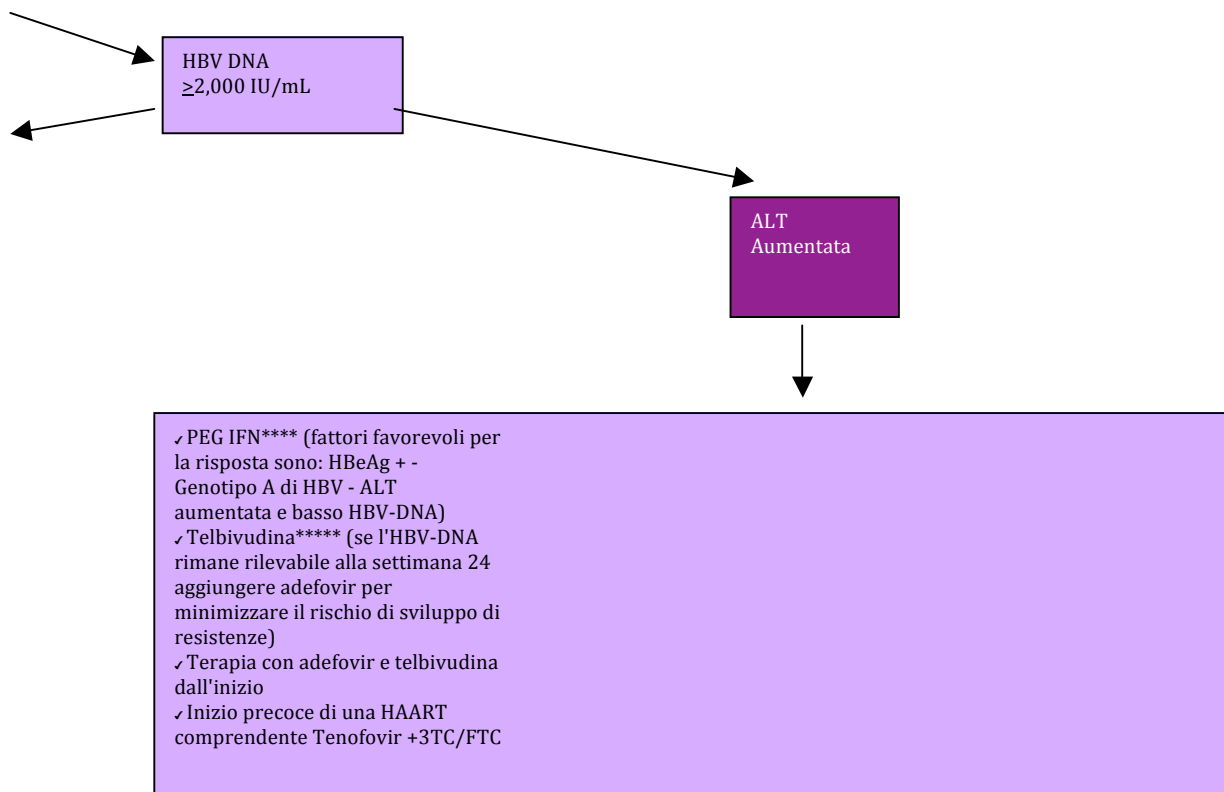
Gestione e opzioni terapeutiche in pazienti compensati coinfecti da HBV/HIV in cui non vi sia un'indicazione all'inizio immediato di una terapia anti-HIV (conta di CD4 > 350/ μ l)



* Infezione cronica da HBV definita come HBs-Ag+ > 6 mesi

** E' stato dimostrato che i livelli sierici di HBV-DNA sono associati al rischio linearmente aumentato di sviluppo di cirrosi epatica e HCC; da notare che la trasformazione da copie a IU/ml varia a seconda del test utilizzato; in generale 1 IU/ml equivale a circa 5 copie o equivalenti genomici; un picogrammo di HBV-DNA equivale a 2,8x10⁵ genomi/ml

*** Metavir \geq A2 e/o F2; pazienti con HBV replicante ed enzimi epatici nella norma possono avere un danno epatico significativo, per cui considerare la valutazione del danno epatico; ciò può essere effettuato attraverso una biopsia epatica o strumenti non invasivi, inclusi marker sierici di fibrosi o il fibroscan. Se da un lato la biopsia epatica può fornire informazioni addizionali



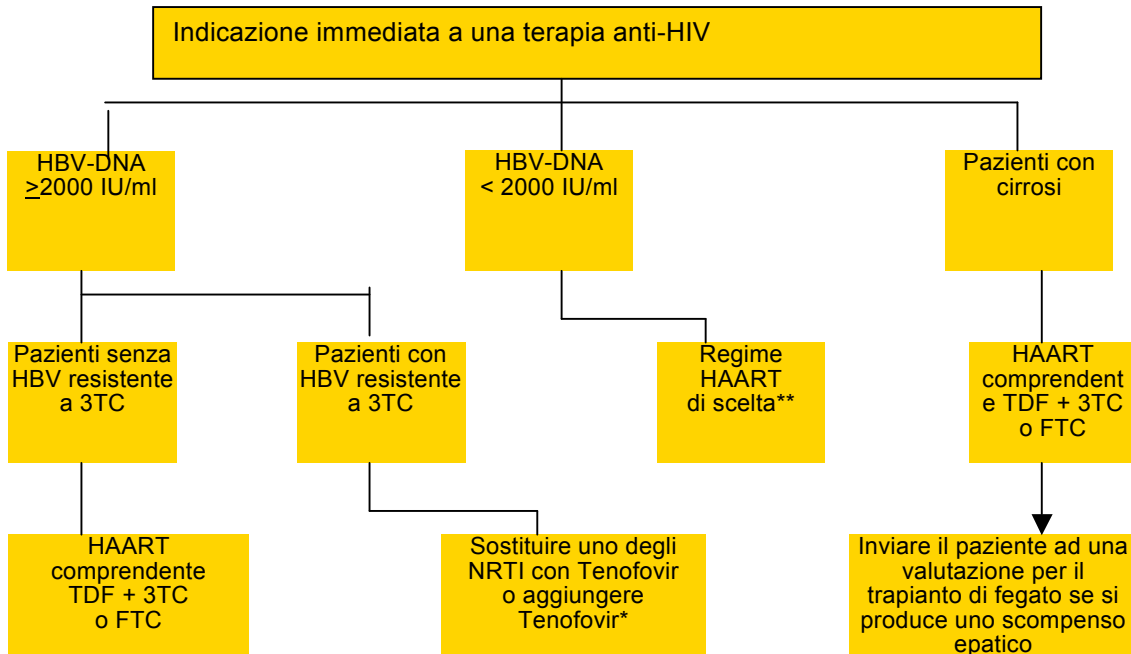
sull'infiammazione e su altre lesioni (p. es. la steatosi), i marker non invasivi possono essere ripetuti a intervalli più frequenti.

**** Durata del trattamento: 48 settimane per il PEG INF;ci. In quei pazienti che non richiedono una HAART e in terapia con telbivudina +/- adefovir, o in quelli in una HAART il cui back-bone nucleosidico richiede un cambio, la terapia anti-HBV

può essere interrotta con cautela nei pazienti HBeAg+ che hanno raggiunto la sier conversione di HBe o di HBs da almeno sei mesi o dopo almeno sei mesi dalla sier conversione di HBs nei pazienti HBeAg-.

Figura 2:

Gestione e opzioni terapeutiche in pazienti HBV/HIV coinfetti compensati o cirrotici in cui sia indicato l'inizio di una terapia anti-HIV (conta di CD4 \leq 350/ μ l o già in HAART)



* Se fattibile e appropriato nella prospettiva di mantenere la soppressione di HIV
In taluni casi d'intolleranza a tenofovir (p. es. nefropatia), entecavir 1 mg/die +adefovir o tenofovir a dosaggi aggiustati in combinazione con una HAART efficace
** Alcuni esperti consigliano fortemente che ogni paziente HBV-positivo che necessiti una HAART dovrebbe ricevere TDF +3TC o FTC a meno di un'anamnesi positiva per intolleranza a TDF, soprattutto in pazienti coinfetti HIV/HBV e fibrosi epatica di grado elevato (F3/F4).

Tabella 1:

Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento dell'epatite C in pazienti coinfecti con HIV

1. La terapia di HCV offre la possibilità di eradicare HCV in un periodo definito di trattamento. Ciò è potenzialmente vantaggioso per la gestione successiva del paziente con HIV, e perciò ogni paziente dovrebbe essere considerato per il trattamento quando i benefici superino i rischi. Tale fatto deve altresì essere valutato nel contesto dell'accelerata fibrosi epatica in corso di coinfezione HIV/HCV e del risultato migliore della terapia di HCV in questi pazienti in caso di una gestione ottimizzata.

2. I dati sullo stadio della fibrosi epatica sono importanti per prendere decisioni terapeutiche nei pazienti coinfecti. Ciononostante la biopsia epatica non è necessaria per la valutazione del trattamento dell'epatite cronica HCV-correlata. La terapia attuale è particolarmente raccomandata in pazienti con alta probabilità di ottenere una risposta virale

sostenuta (SVR): pazienti con virus di genotipo 2 o 3 oppure di genotipo 1 con carica virale bassa (<400.000-500.000 IU/ml). Recentemente l'insulino-resistenza (che può essere determinata utilizzando l'HOMA IR, o "homeostasis model assessment of insulin resistance") è stata ripetutamente riportata essere un predittore negativo del raggiungimento di SVR e può pertanto essere considerata nella valutazione pre-terapia.

3. Se disponibile una biopsia epatica o un Fibroscan che dimostri un grado lieve di fibrosi epatica (F0-1), indipendentemente dal genotipo di HCV, il trattamento può essere posticipato. È di grande importanza eseguire una valutazione dello stadio di danno epatico in pazienti con bassa probabilità di ottenere una SVR.

4. Il trattamento di scelta per l'infezione da HCV è la combinazione di Peg-IFN alpha e ribavirina (RBV). La dose standard di Peg-IFN α 2a è 180 μ g una volta alla

settimana, e di Peg-IFN $\alpha 2b$ è 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso corporeo una volta alla settimana. Una dose iniziale di RBV, adattata al peso, di 1000 (peso < 75kg) - 1200 (peso > 75kg) mg al giorno in due somministrazioni è raccomandata per tutti i genotipi.

5. Il principale obiettivo della terapia anti-HCV è la risposta virologica sostenuta, definita come un HCV-RNA plasmatico non rilevabile a 24 settimane dal termine della terapia, misurato attraverso test molecolari sensibili.

6. Nel caso in cui un'epatite cronica C venga scoperta precocemente nella storia naturale dell'infezione da HIV (prima dell'inizio di una HAART) è consigliata una terapia per l'infezione cronica da HCV. Se il paziente presentasse una grave immunodeficienza (conta dei CD4 < 200 cell/ μl), la conta dei CD4 dovrebbe essere incrementata somministrando una HAART prima dell'inizio del trattamento anti-HCV. Pazienti con una percentuale di CD4 >25% hanno maggiore probabilità di ottenere una SVR rispetto a quelli con percentuali inferiori.

7. Se una risposta virologica

precoce (riduzione di HCVRNA di almeno 2 log₁₀ rispetto al basale alla settimana 12) non viene ottenuta, il trattamento dovrebbe essere interrotto (figura 3).

8. In corso di terapia con Peg-IFN e ribavirina, il ddl è controindicato in pazienti con cirrosi e dovrebbe essere evitato in quelli con malattia epatica meno grave. D4T e AZT

dovrebbero altresì essere evitati, se possibile. Il ruolo di abacavir, al momento, non è stato chiarito ma dati da studi di coorte suggerirebbero un minor tasso di SVR in pazienti che ricevono una HAART contenente abacavir.

9. In pazienti con infezione acuta da HCV la terapia anti-HCV è raccomandata se l'HCV-RNA è confermato essere positivo (in due controlli a distanza di una settimana) a 12 settimane dalla trasmissione di HCV, in quanto la probabilità di SVR conseguente a un trattamento di un'infezione acuta da HCV è più elevata rispetto al trattamento di un'infezione cronica da HCV.

Tabella 2:

Procedure diagnostiche per epatite C nella coinfezione con HIV

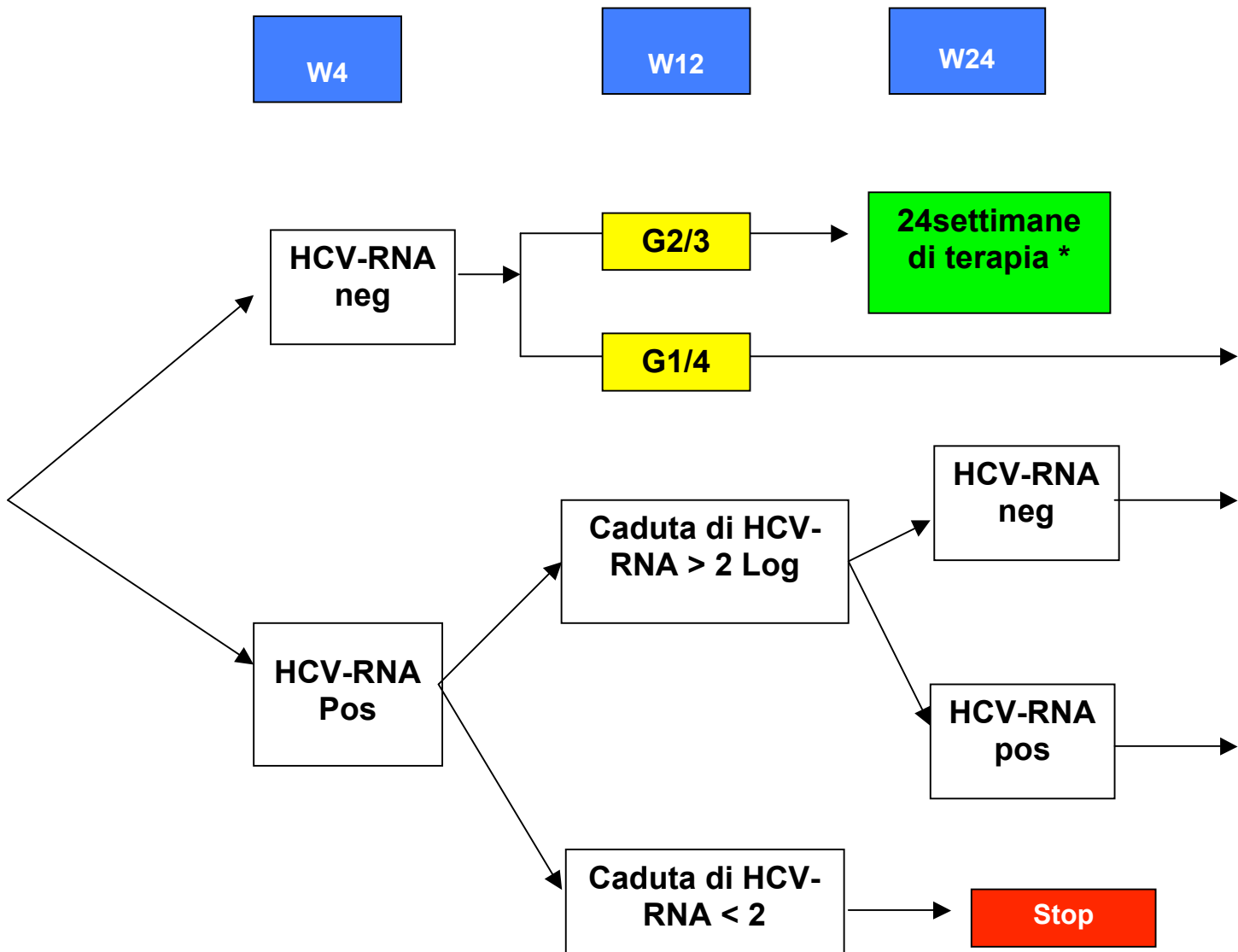
Diagnosi di epatite C
HCV-Ab (positivi 1-5 mesi dopo l'infezione, possono raramente negativizzarsi in corso d'immunosoppressione)
Livelli di HCV-RNA * (sebbene non prognostici per la progressione, lo sono per la risposta alla terapia)
Entità del danno epatico
Livello di fibrosi (p. es. Fibroscan, biopsia epatica, marker sierici di fibrosi**)
Capacità sintetica epatica (p. es. coagulazione, proteine, albumina, CHE)
Ecografia e AFP ogni sei mesi nei pazienti cirrotici (gastroscopia alla diagnosi di cirrosi e ogni 1-2 anni in seguito)
Prima della terapia anti-HCV
Genotipo HCV e HCV-RNA plasmatico
Autoanticorpi (ANA, SMA, ANCA e LKM1)
TSH, autoanticorpi tiroidei se necessario
Controlli in corso di terapia anti-HCV
Emocromo con formula ed enzimi epatici ogni 2-4 settimane
HCV-RNA alle settimane 4 (per valutare la risposta virologica rapida), 12, 24, 48, (72 se necessario) e a 24 settimane dal termine della terapia anti-HCV
Conta dei CD4 ogni 12 settimane
TSH ogni 12 settimane

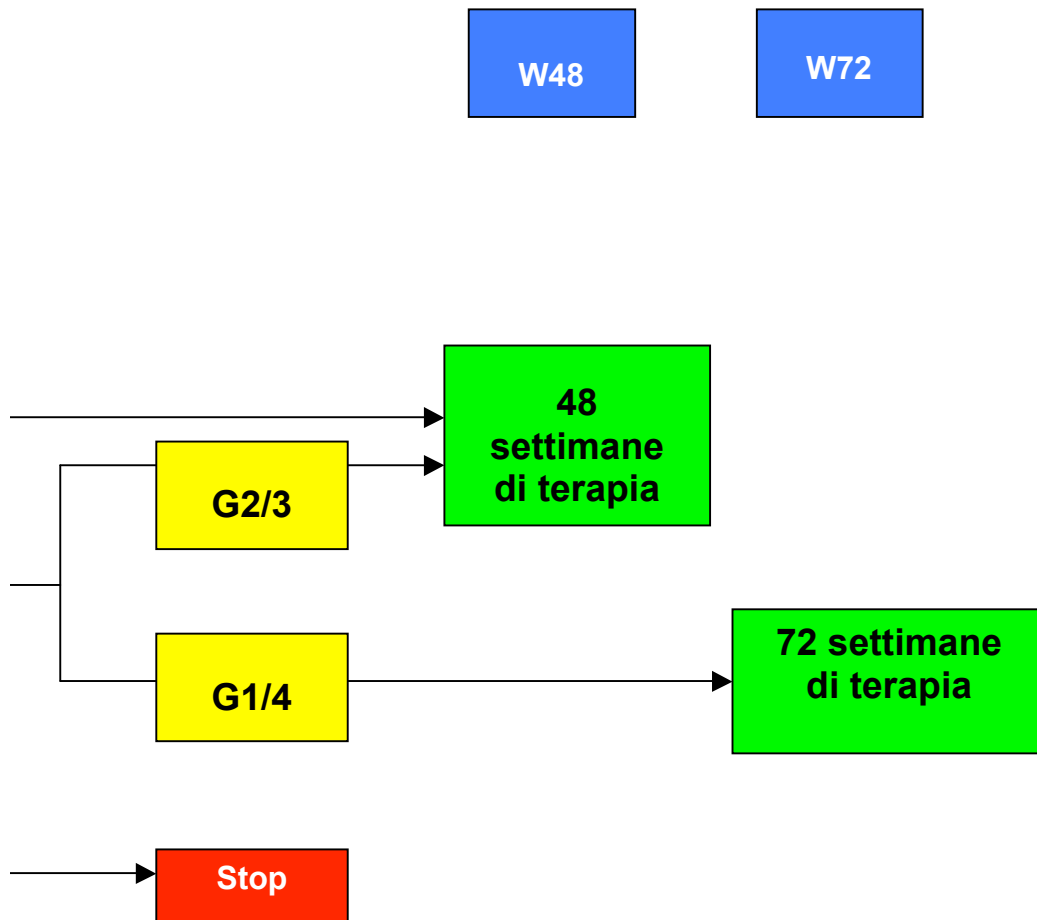
* Carica virale bassa definita come < 400,000 IU/l in caso di utilizzo di pegIFN+RBV. Non esiste una formula standard per convertire la quantità di HCV-RNA da copie/ml a IU. Il fattore di conversione varia tra uno e cinque copie di HCV-RNA per IU.

**I marker sierici di fibrosi includono APRI, FIB-4, acido ialuronico, Fibrotest, Forns e altri indici. APRI, FIB-4, Acido ialuronico, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore e altri indici; recentemente test più complessi come Fibrometer, Fibrotest e Hepascore hanno dimostrato di predire la fibrosi epatica in maniera più accurata dei semplici test biochimici come APRI, FIB-4 o Forns.

Figura 3:

Durata ottimale della terapia anti-HCV in pazienti coinfecti HIV/HCV





* In pazienti con bassa carica virale al basale (<400 000 IU/l) e minima fibrosi epatica.

Tabella 3:

Classificazione e strategie proposte per pazienti coinfecti HIV/HCV non responsivi/recidivanti dopo una precedente terapia interferonica.

Categoria	Sottogruppo	Interventi raccomandati
Trattamento subottimale	Schema subottimale: + interferone (monoterapia o con ribavirina) + basse dosi di ribavirina + breve durata della terapia	Ri-trattamento utilizzando una terapia di combinazione con interferone peghilato e una dose di ribavirina adatta al peso
	Tossicità limitanti & scarsa aderenza	Supporto ottimale (SSRI, paracetamolo/FANS, supporto all'aderenza, uso di fattori di crescita ematopoietici*)
Trattamento ottimale con fallimento virologico	Recidiva (HCV-RNA negativo alla fine del trattamento)	Ri-trattamento utilizzando una terapia di combinazione con interferone peghilato e una dose di ribavirina adatta al peso (considerare una maggiore durata di terapia)
	Nessuna risposta (HCV-RNA non negativizzatosi in corso di terapia)	Aspettare fino all'arrivo sul mercato dei nuovi antivirali

* I dati sull'utilizzo di fattori di crescita ematopoietici nella co-infezione HIV/HCV sono, ad oggi, limitati a un miglioramento della qualità della vita ma non dell'efficacia antivirale; la terapia con fattori di crescita è al momento "off-label" in Europa.