



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea:

**Terapia antiretrovirale: impatto sulla qualità
del sonno e sul benessere psico-fisico**

Candidato:
Tosoni Diego

Relatore:
Prof. Andrea Giacometti

INDICE

INDICE	3
CAPITOLO 1 – HIV: HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS	5
1.1 STORIA DEL VIRUS	5
1.2 DATI EPIDEMIOLOGICI	8
1.3 VIROLOGIA DELL’HIV	18
1.3.1 Struttura e genoma	18
1.3.2 Ingresso e ciclo replicativo	22
1.3.3 Patogenesi	26
1.3.4 Modalità di trasmissione	28
1.3.5 Storia naturale dell’infezione in assenza della terapia	30
1.3.6 Diagnosi	35
1.3.7 Terapie antiretrovirali	38
1.4 FALLIMENTO TERAPEUTICO	45
1.5 RETENTION IN CARE	47
CAPITOLO 2 – OBIETTIVO DELLO STUDIO	51
CAPITOLO 3 – MATERIALI E METODI	51
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO	51
3.2 CAMPIONAMENTO	52
3.3 STRUMENTI DI INDAGINE	53
CAPITOLO 4 – RISULTATI	58
CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE	69
CAPITOLO 6 – CONCLUSIONE	71
BIBLIOGRAFIA	73

CAPITOLO 1 – HIV: HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

1.1 STORIA DEL VIRUS

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è probabilmente iniziato come zoonosi nelle regioni centrali e occidentali dell'Africa da primati non umani che avevano il virus dell'immunodeficienza delle scimmie (SIV). Seguendo la teoria del cacciatore, si ritiene che la caccia, la macellazione delle scimmie e la stretta interazione tra la popolazione africana e questi animali siano responsabili della diffusione dell'infezione. Il contatto umano con i liquidi biologici delle scimmie infette da SIV è stato facilitato da questi comportamenti e abitudini.

Il SIV è un retrovirus molto antico che può infettare più di quaranta specie di primati non umani, causando un'infezione specie-specifica. La formazione dei due sierotipi dell'HIV, HIV-1 e HIV-2, è probabilmente dipeso da questa capacità del virus di infettare più specie.

Il primo caso documentato di sieropositività risale al 1959 e coinvolse un uomo che viveva a Kinshasa, la capitale della Repubblica Democratica del Congo. La presenza di anticorpi contro l'HIV-1 è stata confermata da un'analisi del suo siero condotta trent'anni dopo. Il secondo caso di infezione che è stato ufficialmente riconosciuto risale al 1960 e riguarda una donna della stessa città che è stata trovata attraverso un campione bioptico di linfonodo (1). Si ritiene però, a seguito di analisi genetiche tra SIV e HIV che quest'ultimo abbia avuto origine addirittura intorno al 1920 nella zona centrale del Congo (2).

La storia della ricerca sul virus dell'immunodeficienza umana inizia nel 1981 negli Stati Uniti, quando iniziarono a manifestarsi i segni clinici della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). In particolare, è stato osservato un aumento significativo dei casi di polmoniti tra giovani omosessuali causate da *Pneumocystis Jirovecii* (precedentemente chiamato *P. Carinii*) e di sarcoma di Kaposi. Queste condizioni sono normalmente rare nella popolazione immunocompetente.

La diminuzione dei livelli di linfociti T CD4+ e la conseguente compromissione del sistema immunitario erano evidenti in questi pazienti, manifestandosi come infezioni opportunistiche e tumori. Queste caratteristiche cliniche hanno portato all'ipotesi che la sindrome sia causata da agenti infettivi. Questa sindrome sconosciuta ha preso impreparata la comunità scientifica, che si compattò alla ricerca di una maggiore comprensione del problema.

Un team di ricercatori dell'Institut Pasteur di Parigi, capitanato da Luc Montagnier e Françoise Barré-Sinoussi, che furono successivamente premiati con il Premio Nobel per la Medicina nel 2008, scoprì un nuovo retrovirus umano all'inizio del 1983. Inizialmente chiamato LAV (*Lymphadenopathy-associated virus*), per via delle circostanze in cui venne isolato, cioè da una biopsia linfonodale da un paziente omosessuale che aveva linfadenopatia generalizzata.

Nello stesso anno, lo stesso retrovirus che è stato identificato come la causa dell'AIDS è stato isolato e caratterizzato dal dottor Robert Gallo e dal suo gruppo al National Cancer Institute di Bethesda negli Stati Uniti, separatamente dal gruppo francese.

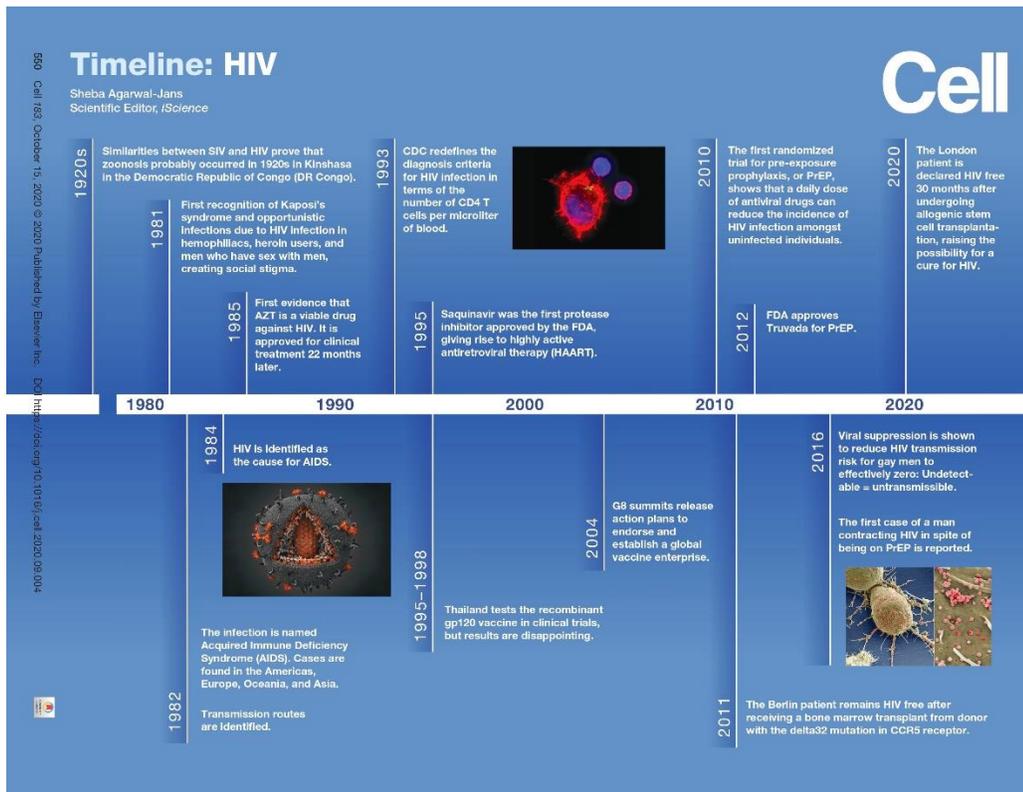


Figura 1: Agarwal-Jans S. Timeline: HIV.

Nel 1986, un comitato internazionale ha scelto di dare al virus responsabile dell'AIDS un nuovo nome, chiamandolo HIV, che significa "virus dell'immunodeficienza umana" (3).

1.2 DATI EPIDEMIOLOGICI

L'HIV è un virus che può essere trasmesso attraverso il contatto con sangue infetto, fluidi vaginali o sperma. L'HIV attacca il sistema immunitario, rendendo la persona più suscettibile alle infezioni.

Secondo le statistiche più aggiornate, nel 2023 nel mondo c'erano 38,4 milioni di persone affette da HIV. Di queste, 36,7 milioni erano adulti e 1,7 milioni erano bambini. Il 79% delle persone affette da HIV sa di esserlo e 24,5 milioni hanno accesso alle terapie antiretrovirali.

Nel 2023, circa l'82% delle donne in gravidanza hanno avuto accesso alle terapie antiretrovirali per prevenire l'infezione da HIV al nascituro. Nello stesso anno sono state registrate 1,7 milioni di nuove infezioni da HIV, mentre le morti correlate all'AIDS sono state 770.000.

Da quando l'epidemia di HIV è iniziata, nel 1981, sono morte 32 milioni di persone per le complicanze della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

HIV prevalence, 2022

The share of the population aged 15–49 years old with HIV.

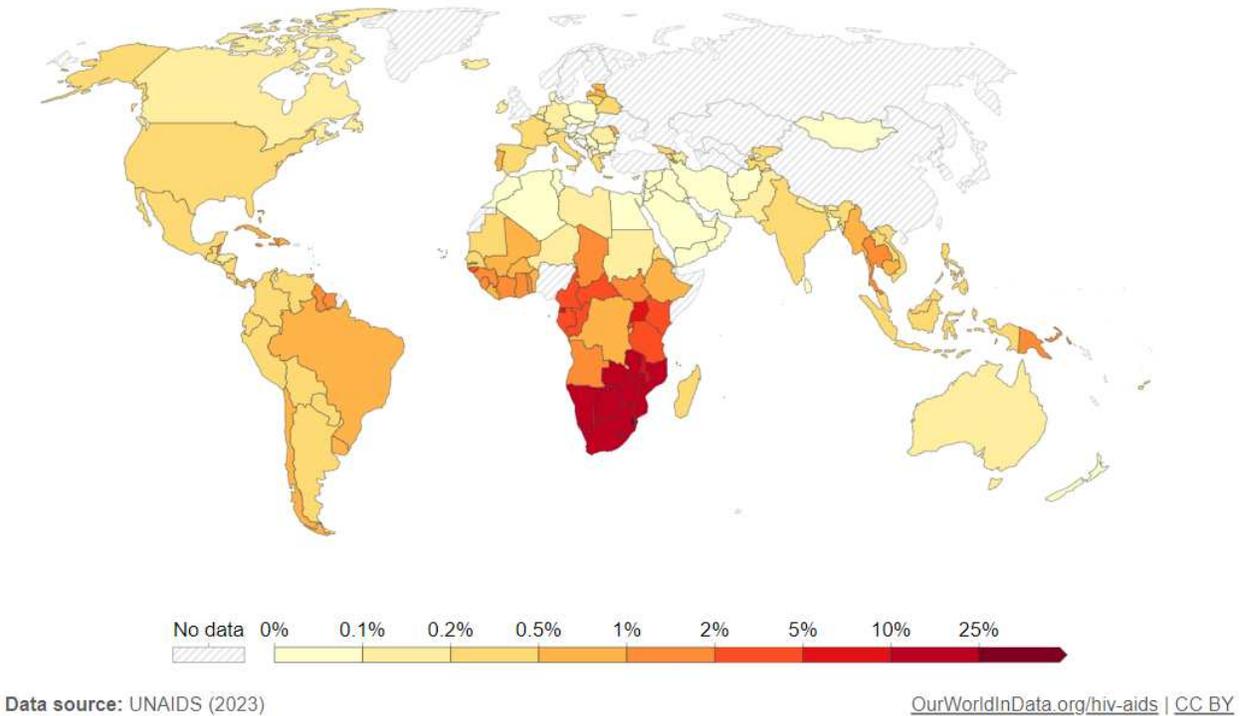


Figura 2: IHME, Global Burden of Disease 2019, percentuale di popolazione sieropositiva per paese.

L'Africa sub-sahariana è la regione più colpita dall'infezione da HIV, con due terzi delle persone affette nel mondo. Il numero di nuove diagnosi è diminuito nel corso del tempo, passando da un picco di 2,9 milioni nel 1997 a 1,7 milioni nel 2023. Tuttavia, ogni settimana si registrano circa 6000 nuove infezioni da HIV tra le giovani donne (15-24 anni), e in particolare nell'Africa sub-sahariana, 4 nuove diagnosi su 5 coinvolgono ragazze di età compresa tra 15 e 19 anni.

Secondo l'UNAIDS, i cinque principali gruppi di popolazione a rischio di contrarre

l'HIV sono:

- Uomini che hanno rapporti omosessuali
- Prostitute
- Transgender
- Persone che fanno uso di droghe endovena
- Detenuti

Il rischio di contrarre l'HIV è significativamente elevato in questi gruppi, con un aumento di 22 volte per gli uomini che hanno rapporti omosessuali, 22 volte per le persone che fanno uso di droghe, 21 volte per le prostitute e 12 volte per i transgender. Queste popolazioni a rischio rappresentano il 54% delle nuove infezioni a livello globale e più del 95% delle nuove infezioni nelle regioni dell'Est-Europa, Asia centrale, Africa del Nord e centro-orientale.

Questi dati evidenziano la necessità di intensificare gli sforzi per prevenire la diffusione dell'HIV, in particolare nei gruppi di popolazione più a rischio. È importante fornire accesso ai servizi di prevenzione e cura, nonché a programmi di sensibilizzazione e educazione per aumentare la consapevolezza del rischio e delle misure di prevenzione.

In sintesi, uno sguardo attuale sulla lotta contro l'infezione da HIV nel mondo emerge dalle percentuali di raggiungimento degli obiettivi del progetto 90-90-90 proposto dall'UNAIDS (4): nel 2018, il 79% delle persone affette da HIV era a conoscenza del proprio stato; tra le persone consapevoli del proprio stato, il 78% aveva accesso al

trattamento farmacologico; tra coloro che avevano accesso al trattamento, l'86% aveva raggiunto la soppressione virologica.

Secondo il rapporto "HIV/AIDS surveillance in Europe 2023" dell'ECDC e dell'Ufficio europeo dell'OMS, nel 2022, 50 dei 53 Paesi dell'OMS Europa (i dati non sono disponibili per Tagikistan, Turkmenistan e Uzbekistan; il Liechtenstein non fa parte dell'OMS Europa per cui i suoi dati vengono conteggiati solo per la parte Unione europea/Spazio economico europeo) hanno segnalato 141.552 nuove diagnosi di HIV, di cui 26.164 nei Paesi dell'UE e dello SEE. L'incidenza di nuove diagnosi di infezione da HIV è maggiore nei Paesi orientali della Regione europea dell'OMS (44,8 per 100.000 abitanti), seguita da quelli occidentali e appartenenti all'UE/SEE (rispettivamente 6 e 5,6 per 100.000 abitanti), mentre nei Paesi centrali è stata di 3,3 per 100.000 abitanti. Le modalità di trasmissione variano geograficamente, con la trasmissione sessuale tra uomini che hanno rapporti omosessuali come modalità principale nei Paesi dell'UE/SEE, mentre nei Paesi orientali della Regione prevalgono i rapporti eterosessuali e l'uso di droghe iniettabili. Nel 2022, sono stati segnalati 14.227 nuovi casi di AIDS in 48 Paesi dell'OMS Europa (non sono disponibili i dati di Russia, Svezia, Tajikistan, Turkmenistan e Uzbekistan), con un'incidenza di 2 casi per 100.000 abitanti nella Regione europea, mentre i casi segnalati nei Paesi UE/SEE sono stati 3.235 con un'incidenza dello 0,6 per 100.000 abitanti.

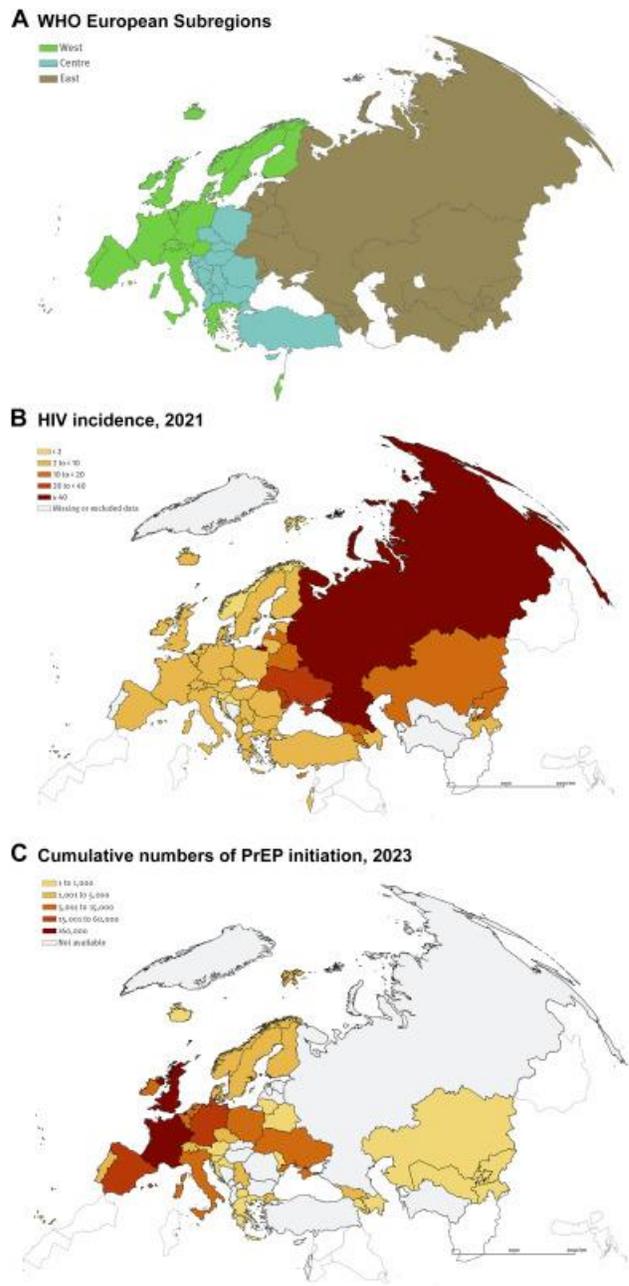


Figura 3: EDCD-WHO/Europe, HIV,AIDS surveillance in Europe 2019, dati su macroarea europea

Nel 2022, sono stati segnalati 26.164 nuovi casi di infezione da HIV provenienti da 31 Paesi, con un'incidenza complessiva di 5,8 per 100.000 abitanti. Tra questi Paesi, Lettonia (16,9), Malta (15,3) ed Estonia (14,4) hanno registrato le incidenze più elevate, mentre i valori più bassi sono stati osservati in Repubblica Slovacca (1,9) e Slovenia (1,7).

Le nuove diagnosi di HIV nel 2022 hanno mostrato un rapporto maschi/femmine di 3,1, e l'incidenza più elevata si è verificata nella fascia di età 25-29 anni, con 12,3 casi per 100.000 abitanti. La maggior proporzione di nuove diagnosi è stata riscontrata tra gli omosessuali (40%), seguita dagli eterosessuali (33%), mentre la percentuale tra le persone che fanno uso di droghe iniettive è stata del 4%.

Nel 2022, 30 Paesi dell'UE/SEE hanno segnalato 3.235 casi di AIDS, con un'incidenza di 0,6 casi per 100.000 abitanti (5).

In Italia, il Centro operativo AIDS (CoA) dell'Istituto Superiore di Sanità raccoglie dati relativi alle notifiche di AIDS dal 1984 e alle nuove diagnosi di infezione da HIV a livello nazionale dal 2008 (6). Nel 2023, l'Italia ha presentato un'incidenza di 3.2 per 100.000 abitanti, sotto la media tra i Paesi dell'Europa occidentale. Le regioni con l'incidenza più alta sono state il Lazio, Toscana, Abruzzo e Campania. Nel corso degli anni, si è osservato un aumento dell'età mediana alla diagnosi e un cambiamento delle modalità di trasmissione, con una diminuzione nella trasmissione per via iniettiva e un aumento dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale, soprattutto tra uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM). Nonostante la stabilità nel numero di decessi di persone con AIDS dal 2010, c'è un aumento progressivo nella proporzione di persone che scoprono di essere HIV positive nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS.

I dati relativi alle persone che sono state testate per la prima volta per l'HIV vengono riferiti nella sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.. Il Lazio, la Toscana e la Liguria sono state le regioni con il maggior numero di nuovi casi. I maschi hanno 39 anni e le femmine 38 anni in media. L'incidenza più alta è stata registrata nelle fasce di età 30-39 anni, dove 7.3 nuovi casi ogni 100.000 residenti, e nelle fasce di età 25-29 anni, dove 6,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti.

La maggior parte delle nuove infezioni da HIV nel 2023 è stata causata da rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,2% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 41,2%; uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini 39%). Inoltre, il 29,7% delle persone con HIV diagnosticato è straniero.

Aggiornamento nuove diagnosi di infezione HIV e dei casi di AIDS 2022

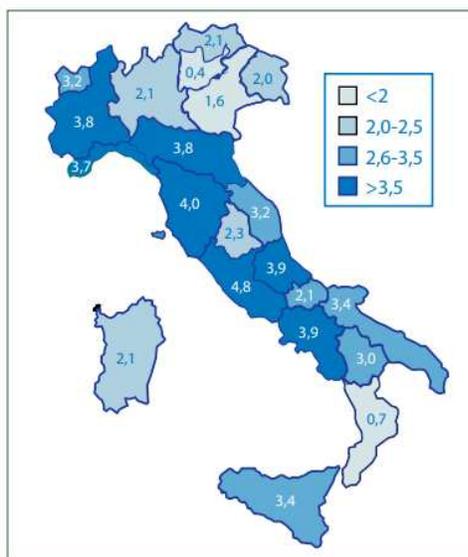


Figura 3 - Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per Regione di residenza (2022)

Figura 4: Istituto superiore di sanità, Centro Operativo Aids, nuove infezioni nel 2022

È preoccupante che nel 2023, più della metà delle persone che hanno ricevuto una nuova diagnosi di HIV fosse in una fase avanzata della malattia. Nel particolare, il 57,1% aveva livelli di linfociti CD4 inferiori a 350 cell/μL e il 37,8% inferiori a 200 cell/μL (6).

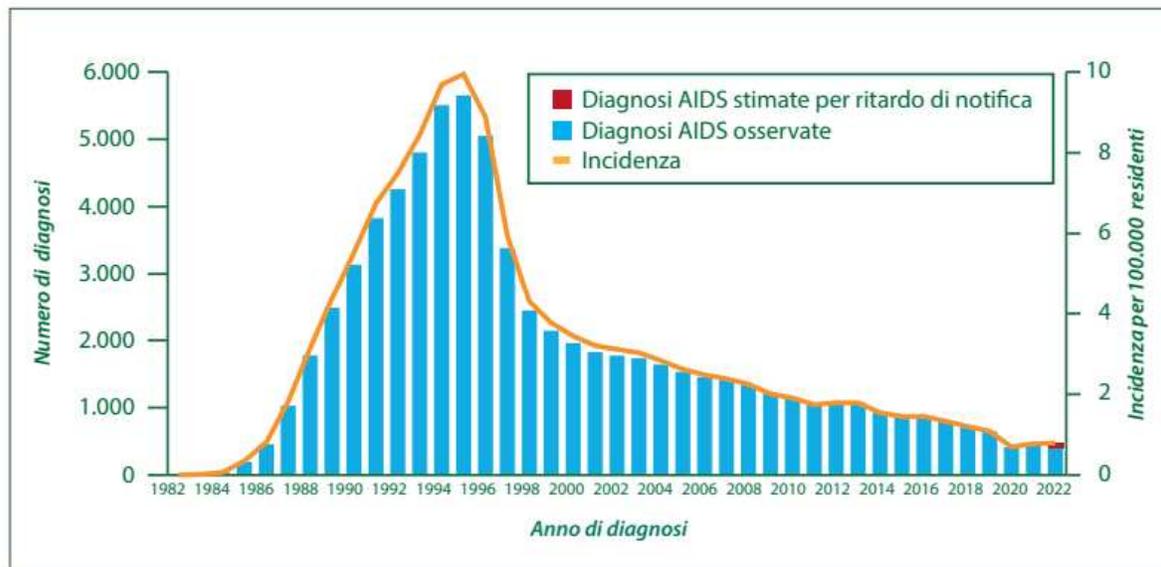


Figura 15 - Nuove diagnosi AIDS e incidenze corrette per ritardo di notifica (1982-2022)

Figura 5: incidenza di diagnosi di AIDS 1892-2022

Nel 2023, il 32,6% delle persone si è sottoposto a test per l'HIV per sintomi sospetti di infezione da HIV, il 14,4% per comportamenti a rischio, l'11,3% per controlli per altre malattie, il 9,8% per partecipare an iniziative di screening o campagne informative, il 9,7% per rapporti sessuali non protetti e il 4% per la diagnosi, o per sospetta diagnosi di infezione sessualmente trasmessa.

Inoltre, la sorveglianza dell'AIDS riferisce che, dall'inizio dell'epidemia nel 1982 fino al momento della raccolta dei dati, nel 2016 sono stati segnalati 70.567 casi di AIDS con

oltre 45.000 decessi. Queste statistiche mostrano quanto sia importante la diagnosi precoce e l'accesso rapido alle cure nella gestione dell'HIV e dell'AIDS.

Nel 2023 sono stati trovati 404 nuovi casi di AIDS, che corrispondono a 1,1 nuovi casi per 100.000 persone. È positivo notare una lieve e costante diminuzione dell'incidenza di AIDS negli anni.

La percentuale di individui che subiscono un'infezione fungina alla diagnosi di AIDS è diminuita negli ultimi anni. Al contempo, il numero di pazienti con infezioni virali o tumori è aumentato.

Un dato preoccupante è che nel 2023 solo il venticinquesimo percento delle persone diagnosticate con AIDS aveva iniziato una terapia antiretrovirale prima della loro diagnosi. Inoltre, la percentuale di individui con una nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positivi un semestre prima della loro diagnosi è aumentata nel tempo. Nel 2023, questa percentuale è cresciuta dal 48,2% del 2000 al 74,6%. Questo mostra quanto sia importante aumentare la consapevolezza, l'accesso alle cure e la diagnosi precoce del virus HIV.

I dati presentati sono di grande importanza perché mostrano come l'infezione da HIV è cambiata negli ultimi anni in Italia. Si registra un aumento della trasmissione sessuale, in particolare tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), mentre la percentuale di casi attribuibili ai consumatori di droghe endovena è diminuita.

In Italia, la raccolta di dati sulla Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale nel giugno 1984. In Italia, il Decreto Ministeriale del novembre 1986 ha reso l'AIDS una malattia infettiva a notifica obbligatoria (7). Fino al 1993, i criteri di diagnosi erano basati su una

definizione di caso stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel 1987.

Per comprendere l'evoluzione dell'epidemia da HIV nella nazione e adattare le strategie di prevenzione e intervento in base alle nuove tendenze nella trasmissione dell'infezione, è necessario utilizzare queste informazioni.

Dati totali tra il 1982 e il 2023: Dal 1982, anno in cui è stata la prima diagnosi di AIDS in Italia, fino al 31 dicembre 2018, il COA (Centro Operativo AIDS) ha ricevuto un totale di 72.567 casi di AIDS. La maggior parte di questi casi è stata causata da maschi (77,1%), con una percentuale significativa di casi in età pediatrica (meno di 13 anni) o con infezioni trasmesse da madre a figlio (1,2%). Inoltre, 10,6% dei casi erano stranieri.

La media dell'età a cui viene diagnosticato l'AIDS è: Solo per gli adulti con almeno 13 anni, l'età media alla diagnosi di AIDS era di 36 anni per i maschi e di 33 anni per le femmine. I casi sono stati segnalati da persone di età compresa tra 13 e 88 anni per i maschi e 13 e 84 anni per le femmine. L'età varia notevolmente.

La progressione dell'incidenza nel tempo: L'analisi temporale mostra che l'incidenza è aumentata dall'inizio dell'epidemia fino al 1995 poi è diminuita rapidamente dal 1996 al 2000, per poi diminuire lentamente fino al 2023.

1.3 VIROLOGIA DELL'HIV

1.3.1 Struttura e genoma

L'HIV, agente causale della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), è suddiviso in due tipi virali distinti, HIV tipo 1 (HIV-1) e HIV tipo 2 (HIV-2). L'HIV-1, più diffuso globalmente, è noto per la sua maggiore virulenza e per essere il principale responsabile dell'AIDS. Al contrario, l'HIV-2 è meno virulento e limita la sua diffusione principalmente ad alcune regioni dell'Africa occidentale e centrale.

Appartenente al genere Lentivirus all'interno della famiglia dei Retroviridae, l'HIV condivide con altri lentivirus la tendenza a causare infezioni croniche e persistenti caratterizzate da un prolungato periodo di latenza clinica e coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

La struttura della particella virale è notevolmente simile tra HIV-1 e HIV-2. Caratterizzata da una forma sferica con dimensioni medie di circa 100 nm, la particella virale è circondata da un involucro costituito da un doppio strato lipidico ricco di lipoproteine (envelope). Le glicoproteine virali gp120 e gp40, fondamentali per il processo di ingresso nelle cellule umane, sono localizzate sulla superficie dell'envelope. All'interno dell'envelope si trova il capsido, formato da polimeri della proteina virus-specifica p24, che costituisce il bersaglio degli anticorpi utilizzati nei test immunoenzimatici ELISA per la diagnosi di infezione da HIV. Un'altra componente rilevante del virus è la proteina di matrice p17, la cui funzione è quella di stabilizzare il legame tra il capsido e l'envelope.

Il capsid racchiude il genoma dell'HIV, composto da RNA associato a nucleoproteine e agli enzimi chiave per la replicazione virale, inclusi trascrittasi inversa, proteasi ed integrasi. L'RNA forma due filamenti identici ad orientamento positivo, con una lunghezza complessiva di circa 10.000 nucleotidi. Questa configurazione genetica è essenziale per il ciclo di vita del virus e per la sua capacità di integrarsi nel genoma delle cellule ospiti.

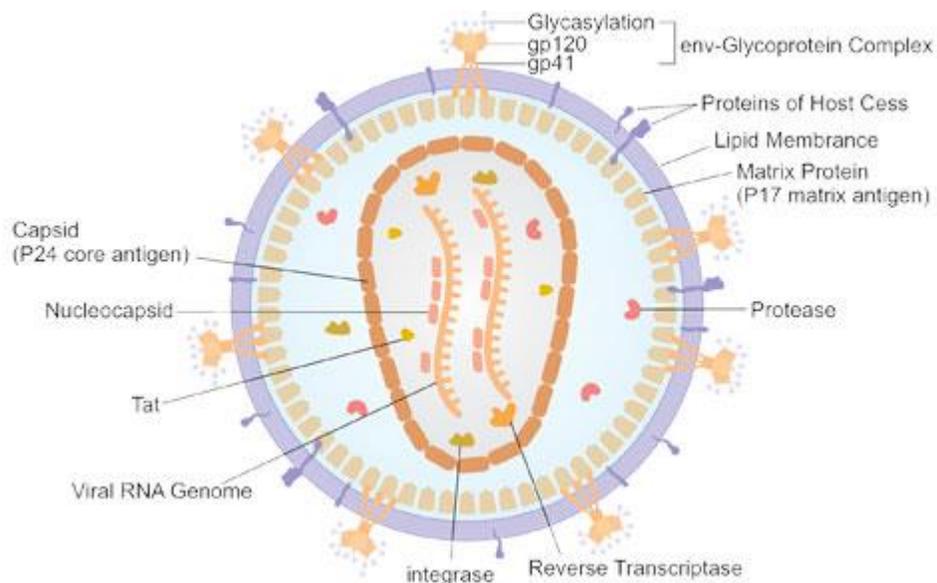


Figura 6: Struttura del virus dell'HIV

Il genoma dell'HIV è molto organizzato, con diverse regioni che codificano le diverse parti necessarie al ciclo di vita virale. GAG, ENV e POL sono le regioni geniche principali dei retroviridae.

Il gene GAG codifica la proteina di matrice p17 e alcune proteine strutturali del core virale come p24, p7 e p6. Queste proteine sono essenziali per la formazione e la struttura dei virioni. Similmente, il gene ENV regola la formazione delle glicoproteine di superficie dell'envelope gp120 e gp41, che sono responsabili del riconoscimento e del legame ai recettori cellulari durante il processo di ingresso nelle cellule ospiti.

Invece, il gene POL codifica tutte le proteine enzimatiche necessarie per la replicazione virale. La trascrittasi inversa, che è responsabile della conversione dell'RNA virale in DNA, l'integrasi, che facilita l'inserimento del DNA virale nel genoma della cellula ospite, formando il provirus, e la proteasi, che è necessaria per tagliare le poliproteine precursori da GAG e POL.

Insieme a queste aree principali, il genoma dell'HIV contiene geni che codificano per proteine aggiuntive che regolano e controllano il ciclo di replicazione virale. Ad esempio, il gene TAT controlla la produzione della proteina omonima che funge da transattivatore della trascrizione, promuove l'attività della RNA polimerasi II e facilita l'espressione di altri geni virali. La proteina REV, che deriva dal gene omonimo, aiuta gli RNA messaggeri a passare dal nucleo al citoplasma.

Le proteine accessorie NEF, VPR, VIF e VPU sono ancora in fase di studio approfondito per determinare le loro specifiche funzioni. Tuttavia, si pensa che la proteina VPR possa essere coinvolta nei meccanismi di arresto del ciclo cellulare, mentre la

proteina VPU potrebbe aiutare a rilasciare le particelle virali in modo appropriato. Insieme alla proteina NEF, la piccola proteina VIF sembra aumentare la virulenza e la patogenicità del virus; inoltre, la proteina NEF induce la down-regolazione del recettore di superficie CD4 e la riduzione dell'espressione di MHC di classe I nelle cellule linfocitarie (8).

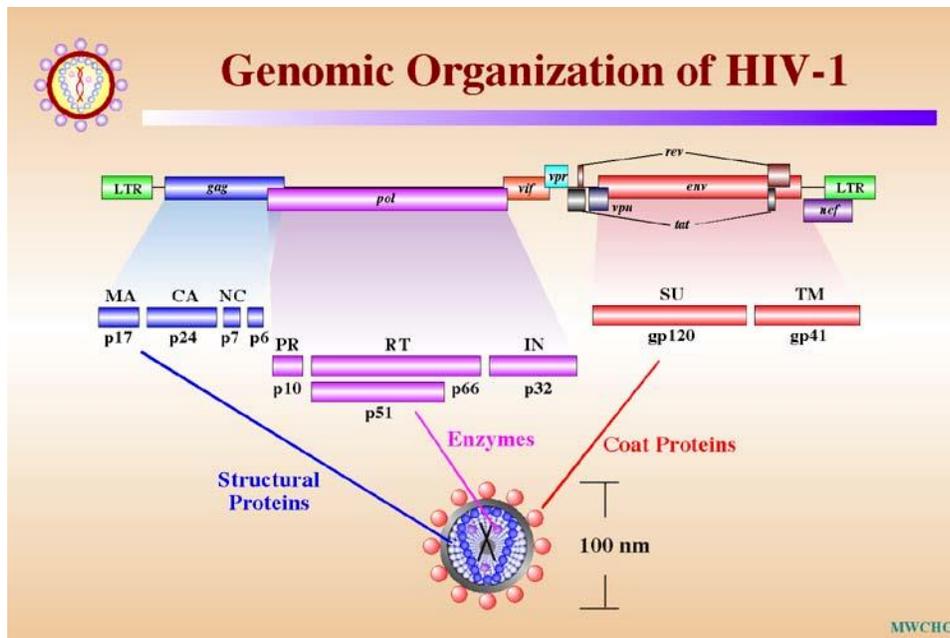


Figura 7: Organizzazione del genoma dell'HIV

1.3.2 ciclo replicativo

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) entra nelle cellule bersaglio attraverso un insieme complesso di interazioni molecolari finemente regolate. La fusione dell'envelope virale con la membrana cellulare della cellula bersaglio porta a questo evento cruciale.

La formazione di un legame ad alta affinità tra il recettore CD4 e la glicoproteina di superficie dell'envelope, Gp120, è la prima fase del processo di ingresso. Questo recettore è ampiamente espresso sulla superficie di linfociti T helper e monociti-macrofagi. È anche espresso su altre cellule CD4+, come cellule dendritiche, cellule di Langerhans e cellule della microglia del sistema nervoso centrale. La formazione del complesso Gp120-CD4 espone nuovi epitopi tipicamente nascosti, alterando la conformazione di Gp120 (9).

Successivamente, questo legame aiuta la glicoproteina a interagire con i corecettori, che sono recettori per le chemochine con sette domini transmembrana combinati con proteine G. Queste cellule corecettive, che sono espresse da cellule dendritiche, macrofagi, linfociti e cellule della microglia, svolgono un ruolo significativo, anche se non completamente chiarito, nella risposta infiammatoria. I corecettori principali che l'HIV utilizza per entrare nelle cellule sono CCR5 e/o CXCR4; CCR5 gioca un ruolo fondamentale nella progressione naturale dell'infezione, seguito da CXCR4. MIP-1 β , MIP-1 α e RANTES sono ligandi fisiologici di CCR5.

L'elemento di Gp120, Gp41, subisce modifiche strutturali esponendo la proteina di

fusione dopo aver stabilito il legame con il corecettore. La membrana pericapsidica del virus viene avvicinata al citoplasma della cellula bersaglio attraverso la formazione di eliche proteiche antiparallele. Questo processo porta alla formazione di un poro nel punto di contatto delle due membrane. A questo punto, il capsido che contiene il genoma virale viene rilasciato nel citoplasma della cellula bersaglio.

Il processo di "uncoating", in cui il capsido perde il suo rivestimento proteico una volta penetrato nella cellula, è un passaggio successivo cruciale. Questa fase, nota come uncoating, è essenziale per consentire al genoma virale di continuare il ciclo di replicazione all'interno della cellula ospite (10).

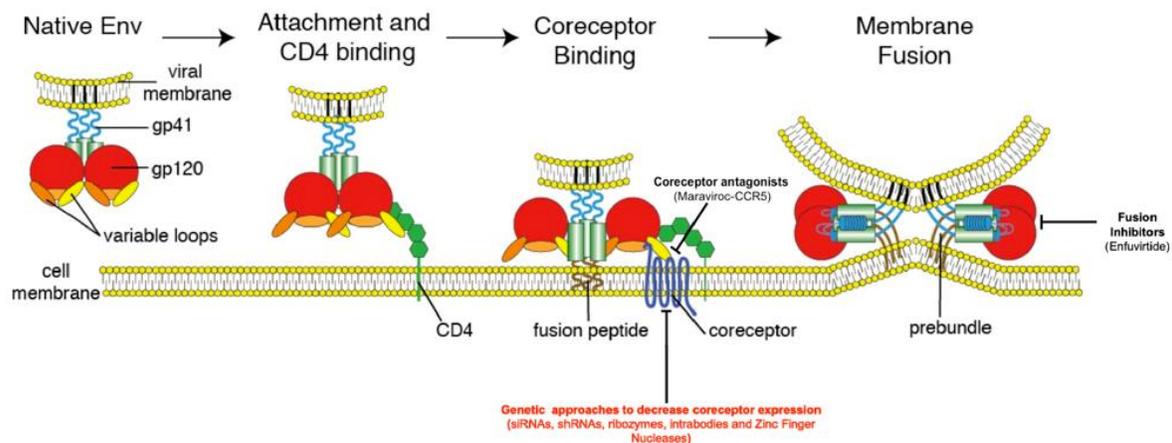


Figura 8: Meccanismo di penetrazione virale nella cellula bersaglio

Il ciclo di replicazione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) inizia con l'ingresso del capsido virale nel citosol cellulare e il rilascio del genoma a RNA insieme agli

enzimi virali. L'enzima cruciale in questo processo è la trascrittasi inversa o retrotrascrittasi virus-associata, responsabile della conversione dell'RNA genomico virale in un doppio filamento lineare di DNA complementare (cDNA). Questo cDNA, nei linfociti proliferanti, circolarizza e viene integrato nel DNA della cellula bersaglio grazie a un altro enzima essenziale, l'integrasi. Il DNA virale integrato, noto come provirus, può essere trascritto dalla RNA polimerasi cellulare, generando così RNA messaggeri che vengono tradotti nel citoplasma dai ribosomi per produrre proteine e poliproteine (11).

Durante il processo di trascrizione del DNA, si possono identificare tre forme di mRNA nel citoplasma: unspliced RNA, singly spliced RNA e multiply spliced RNA. Gli RNA unspliced sono RNA messaggeri a lunghezza intera che danno origine ai nuovi genomi incorporati nelle particelle virali o vengono tradotti nelle poliproteine GAG e GAG-POL. Gli RNA multiply spliced sono clivati più di una volta e codificano per le piccole proteine regolatorie come TAT, REV, NEF e VPR. Infine, gli RNA singly spliced vengono utilizzati per produrre le proteine ENV dell'envelope e altre proteine regolatorie come VIF, VPR e VPU (12).

Le proteine dell'envelope Gp120 e Gp41, dopo una maturazione iniziale nell'apparato del Golgi, si inseriscono nel doppio strato lipidico della membrana cellulare. Il genoma a RNA, le proteine e poliproteine virali neoprodotte, insieme agli enzimi trascrittasi inversa, integrasi e proteasi, sono successivamente trasportati alla periferia della cellula, dove avviene l'assemblaggio del core del nuovo virus. Questo processo, noto come assemblaggio, è cruciale per la formazione delle nuove particelle virali (13).

Successivamente, si verifica la fase di gemmazione, durante la quale le nuove particelle virali fuoriescono dalla cellula infettata. Il core del nuovo virus si avvicina alla membrana citoplasmatica, la attraversa e durante questo passaggio, il capsidone viene rivestito dall'involucro lipidico che forma l'envelope o pericapsidone. Il virione neoformato è così pronto per infettare un'altra cellula target, dando inizio a un nuovo ciclo di replicazione del virus dell'HIV (14).

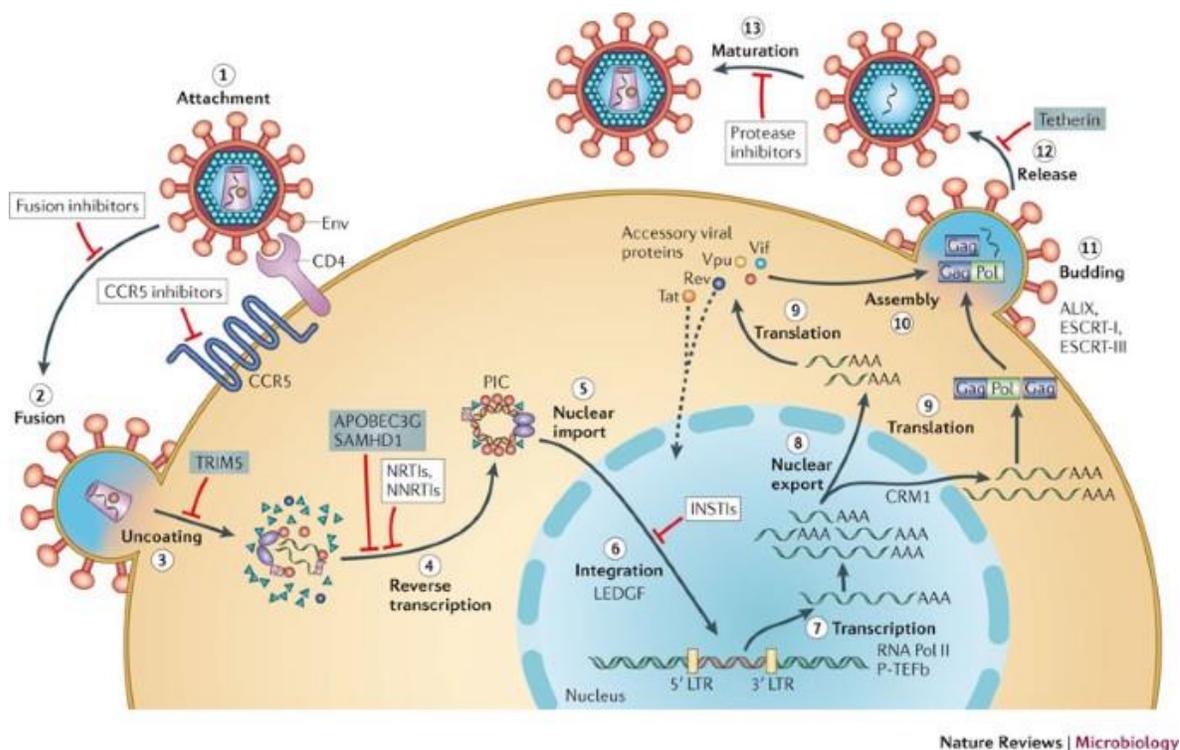


Figura 9: ciclo riproduttivo dell'HIV

1.3.3 Patogenesi

Le caratteristiche del virus e la risposta del sistema immunitario dell'ospite influenzano la patogenesi dell'infezione da HIV e la progressione verso la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). L'esito dell'infezione e la sopravvivenza a lungo termine sono influenzati dall'equilibrio di questi due fattori.

Il veicolo principale per la trasmissione dell'infezione è il virus, che si integra e replica nelle cellule infettate. Le particelle virali possono infettare le cellule del sistema immunitario nei tessuti esposti al contagio, come macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T nei linfonodi e nelle mucose.

Ad esempio, la mucosa della cervice uterina è il primo tessuto ad essere infettato quando l'infezione viene trasmessa attraverso rapporti sessuali tra individui eterosessuali. Il virus si infila nelle cellule di Langerhans e nelle cellule dendritiche, che esprimono il recettore CCR5. Il virus successivamente invade i linfonodi regionali attraverso i linfociti CD4+ e macrofagi e cellule T attivate. La replicazione abbondante del virus nei linfonodi è il risultato di questo processo (8). Successivamente, si verifica rapidamente la fase di viremia, durante la quale il virus può essere trovato nel circolo sanguigno. Nell'uomo, l'infezione delle mucose genitali e la viremia si verificano tra 5 e 10 giorni. Il virus può quindi diffondersi attraverso la circolazione sanguigna ad organi come la milza, i linfonodi, il tessuto linfoide associato all'intestino e il sistema nervoso centrale.

Le proteine virali come NEF, che ha la capacità di esprimere il ligando di FAS (FAS-L), possono provocare la citopatogenicità e la lisi delle cellule infettate. Alternativamente, è possibile che le cellule sviluppino infezioni latenti. Ciò è particolarmente evidente nei macrofagi e nelle cellule T CD4+ in stato di riposo. Queste cellule sono fonti persistenti di infezione e ostacolano la terapia antiretrovirale nell'eliminare il virus (15).

Durante la fase acuta dell'infezione, il sistema immunitario reagisce producendo anticorpi e attivando cellule killer (CTL) che riconoscono gli antigeni virali. Tuttavia, una serie di fattori possono ridurre o impedire l'eliminazione del virus. Il virus può alterare le proteine della superficie dell'envelope in modo che il sistema immunitario non lo riconosca. Inoltre, provoca la morte dei linfociti CD4+, rimane nei centri germinativi dei linfonodi e si stabilisce nella latenza nelle cellule in riposo (16).

La variabilità estrema del virus è garantita dalla continua mutazione dell'ospite, che produce milioni di nuovi virioni sotto forma di quasispecie virali ogni giorno. Il sistema immunitario e la terapia antiretrovirale selezionano queste quasispecie. L'errore dell'enzima trascrittasi inversa durante i processi di retrotrascrizione causa variabilità, che contribuisce all'evoluzione e alla resistenza dell'infezione sotto la pressione selettiva dell'organismo (17).

1.3.4 Modalità di trasmissione

L'HIV può diffondersi in due tipi: la trasmissione verticale e la trasmissione orizzontale. La trasmissione orizzontale può verificarsi in una varietà di modi. Questi includono rapporti sessuali non protetti, trapianto di tessuti o organi, condivisione di siringhe tra tossicodipendenti, lesioni accidentali percutanee causate da aghi cavi o contatto con fluidi in ambienti sanitari. Invece, la trasmissione verticale è quella che avviene tra la madre e il figlio durante la gravidanza, il parto e l'allattamento (18).

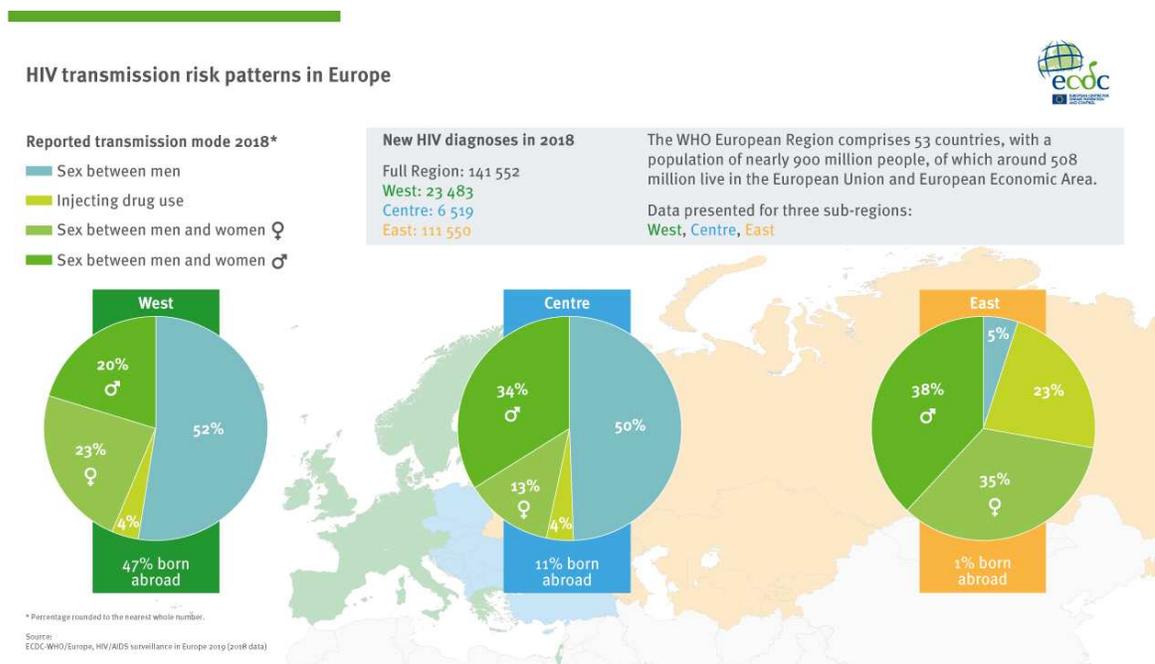


Figura 10: infografica dell'ECDC sulle modalità di trasmissione della malattia per aree geografiche

L'HIV è stato isolato in molti fluidi corporei, come lacrime e saliva, ma il modo più comune di trasmetterlo è attraverso il sangue, le secrezioni vaginali, il liquido seminale e il latte materno. Il rischio di infezione varia in base al tipo di trasmissione, con un massimo del 95-99 per cento per trasfusioni di sangue infetto, tra il 20 e il 70 per cento per la condivisione di siringhe tra tossicodipendenti e circa lo 0,3% per lesioni percutanee con ago cavo tra il personale sanitario.

Il virus si diffonde principalmente attraverso il rapporto sessuale, in particolare attraverso rapporti non protetti. Il secondo più comune mezzo di trasmissione è il rapporto omosessuale. Il contatto con fluidi biologici infetti e mucose che presentano ulcere o lesioni continue può causare la trasmissione del virus. I rapporti anali sono più pericolosi, anche se la trasmissione tramite rapporto orale è poco probabile. Tuttavia, con la presenza di ulcere o lacerazioni nella mucosa orale, il rischio può aumentare.

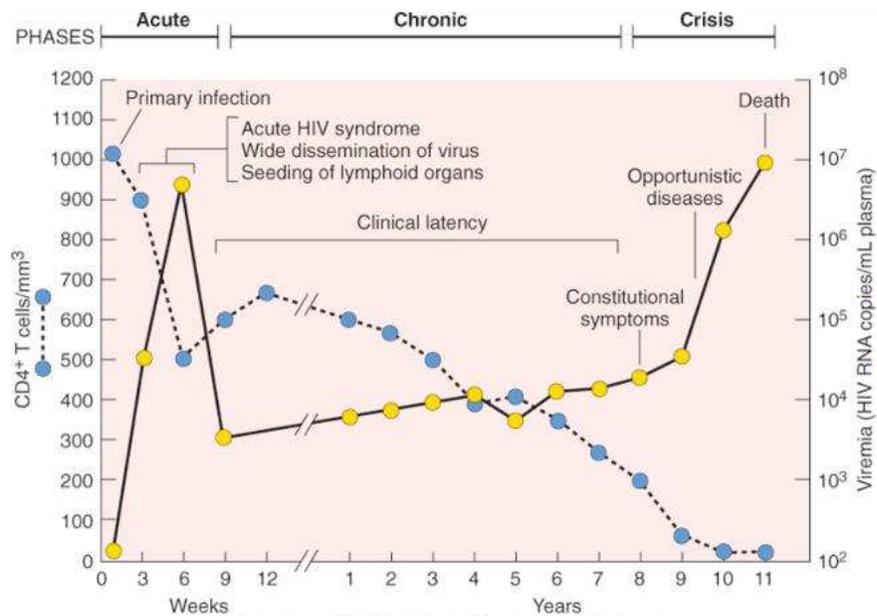
Grazie a test specifici, selezione severa dei donatori e altre misure di sicurezza, il rischio di contrarre HIV attraverso trasfusioni di sangue ed emoderivati è stato quasi completamente eliminato nei paesi sviluppati. L'uso di siringhe condivise tra tossicodipendenti è diminuito nel tempo, ma continua ad essere un fattore importante di infezione.

La trasmissione verticale può avvenire da madre a figlio durante la gravidanza, il parto o l'allattamento. Tuttavia, il rischio di trasmissione verticale è stato significativamente ridotto grazie all'uso di terapie antiretrovirali, parto cesareo programmato e altre misure preventive (19).

L'HIV non può essere trasmesso attraverso punture di insetti o fluidi corporei come saliva, sudore, urina, feci o lacrime. Non si diffonde attraverso la tosse, la condivisione di bagni, piscine, palestre, ristoranti, bar, cinema, trasporti pubblici o altri ambienti sociali (20).

1.3.5 Storia naturale dell'infezione in assenza della terapia

La genesi dell'infezione da HIV può essere suddivisa in varie fasi: La fase acuta è generalmente descritta come fase precedente alla sierconversione, alla fase di latenza



clinica e alla fase della sindrome da immunodeficienza acquisita conclamata (AIDS).

Figura 11: classico decorso dell'infezione non trattata

La fase iniziale dell'infezione da HIV è l'infezione acuta, che si verifica tipicamente dalle due alle quattro settimane dopo il contagio. Nel corso di questa fase, il virus subisce una replicazione significativa e si diffonde in modo sistematico nell'organismo attraverso il circolo sanguigno. Il sistema immunitario non si è ancora attivato contro l'HIV a questo punto, il che ha portato ad un primo calo dei livelli di linfociti CD4+, che sono il bersaglio principale del virus. È fondamentale ricordare che i soggetti in questa fase della procedura sono particolarmente vulnerabili alle infezioni.

L'infezione acuta spesso non presenta sintomi e può passare inosservata, anche se si stima che dal cinquanta al novanta per cento dei casi presenti sintomi specifici che non sono considerati sintomi dell'infezione da HIV. Se compaiono, febbre, astenia, mialgie, dolori articolari, eruzioni cutanee, sudorazioni, malessere generale e linfadenopatie (come un ingrossamento dei linfonodi latero-cervicali, ascellari o inguinali) e faringodinia sono sintomi simili all'influenza o alla mononucleosi.

Questa fase è tipicamente breve, di alcune settimane, e spesso i sintomi si risolvono da soli. I soggetti sono altamente contagiosi durante l'infezione acuta. Questa fase è fondamentale nella trasmissione dell'HIV perché molte persone potrebbero non essere consapevoli della loro condizione e la carica virale nel sangue, ovvero il numero estremamente alto di particelle virali circolanti, indica i valori massimi di HIV-RNA.

Sintomi più frequenti durante l'infezione acuta da HIV

SINTOMI	FREQUENZA
Febbre	80-90%
Rash	40-80%
Ulcere orali	30-40%
Artralgie/mialgie	50-70%
Faringite	50-70%
Cefalea	30-70%
Linfoadenopatie	40-70%
Sudorazioni notturne	50%
Meningite linfocitaria	20%

Figura 12: sintomi principali della malattia

Alcuni pazienti possono presentare quadri clinici più gravi, come meningite a liquor limpido o manifestazioni come candidosi orale, durante la fase acuta dell'infezione da HIV. La sierconversione è il processo in cui la replicazione virale viene ridotta grazie alle risposte anticorpali e cellulo-mediata del sistema immunitario. Ciò risolve i sintomi. Gli anticorpi specifici anti-HIV e i linfociti citotossici CD8+ riducono la viremia iniziale e ostacolano la diffusione del virus, ma non sono in grado di eradicare l'infezione completamente (21).

Può essere utilizzato come indicatore della probabilità che un individuo sviluppi l'AIDS entro cinque anni e, di conseguenza, della sopravvivenza a lungo termine, la soglia di viremia raggiunta durante la sierconversione, nota come "set-point del carico virale". La maggiore viremia e i valori di linfociti CD4+ indicano un maggiore rischio per il soggetto.

Il paziente infettato entra nella fase di latenza clinica dopo la fase acuta. Questa fase può durare molto e dipende dalla presenza o meno di terapia antiretrovirale. La maggior parte degli individui sieropositivi sviluppa l'AIDS in circa 8-10 anni se non ricevono trattamento. Tuttavia, alcuni pazienti, chiamati "rapid progressors" (22), mostrano un'evoluzione più rapida in 2-3 anni, mentre circa il 5% dei pazienti, chiamati "elite controllers" o "long term non-progressors", mantiene una bassa conta di CD4+ e una viremia rilevabile senza trattamento (23).

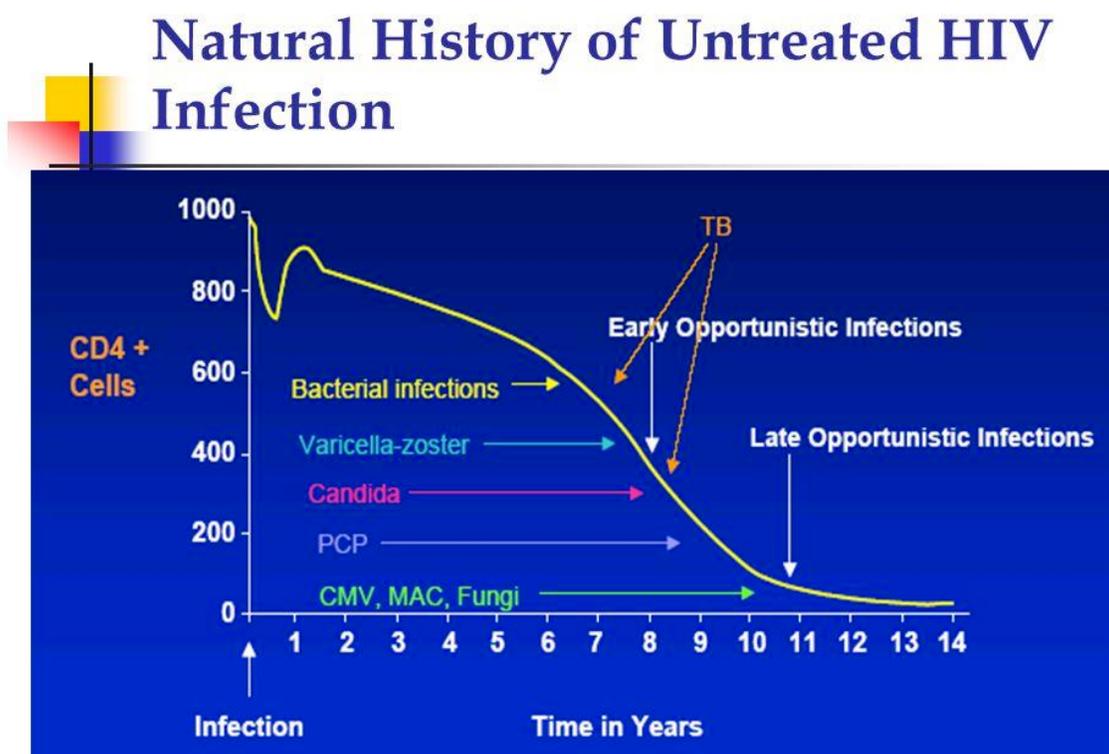
Sebbene la latenza clinica non presenti sintomi, il virus continua a proliferare nei linfonodi e negli altri organi linfoidi. Il paziente rimane asintomatico poiché la sua risposta immunitaria è ancora efficace (24). Ma la replicazione virale continua a causare una diminuzione graduale del numero di linfociti CD4+; ogni giorno perde circa il 5% dell'intero comparto CD4+. Le conseguenze di questo processo includono sintomi specifici come sudorazioni, perdita di peso, astenia, diarrea e linfadenopatia generalizzata e persistente (25).

La fase finale dell'AIDS è preceduta da infezioni opportunistiche minori come candidosi orofaringea, leucoplachia, herpes labiale, zoster multidermatomero (26) e

mollusco contagioso (27). In questa fase, la conta dei CD4+ è tipicamente inferiore a 200/mmc e il paziente mostra una immunodeficienza, con un aumento delle infezioni opportunistiche e delle neoplasie correlate all'AIDS. Le infezioni più comuni sono causate da batteri e virus opportunisti, che causano condizioni come polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* (28), candidosi esofagea (29), micobatteriosi tubercolari e non (30), meningoencefaliti criptococciche, toxoplasmosi cerebrale (31), Herpes Simplex disseminato o cronico e altri (32).

Questo stadio avanzato dell'infezione da HIV è la fase finale, che presenta una grave compromissione del sistema immunitario e un elevato rischio di mortalità.

Figura 13: correlazione tra la decrescita del numero dei linfociti CD4+ ed emergenza



di infezioni opportunistiche

In assenza di una adeguata terapia farmacologica, dunque, lo stato di severa immunodeficienza, che caratterizza l'ultima fase della storia naturale dell'infezione, conduce inevitabilmente alla morte del paziente affetto, generalmente nell'arco di 2-3 anni circa (33).

1.3.6 Diagnosi

L'uso di una varietà di test su campioni ematici per la diagnosi di HIV coinvolge persone in particolari categorie a rischio, come giovani, minoranze etniche, tossicodipendenti, omosessuali, prostitute, donne in età fertile e figli di madri sieropositive (34) (35) (36). Prima di essere sottoposti ai test, un'attenta anamnesi viene esaminata, inclusa l'età e le abitudini di vita, in particolare in termini di attività sessuale intensa e promiscua, assenza di un partner stabile, rapporti sessuali non protetti o uso di droghe endovenose (37).

La legge italiana 135 del giugno 1990 (38) regola l'esecuzione di test HIV, richiedendo il consenso della persona interessata garantendo la riservatezza e la confidenzialità dei dati sanitari. Il test è fortemente consigliato a coloro che hanno avuto comportamenti a rischio, anche se non è obbligatorio. Nella maggior parte dei servizi sanitari, per eseguire il test non è necessaria una ricetta medica; è gratuito e anonimo. Secondo la legge, gli stranieri, anche senza permesso di soggiorno, possono effettuare il

test alle stesse condizioni dei cittadini italiani, il che significa che i risultati non saranno comunicati a nessuno tranne alla persona che lo ha completato (39).

Eccetto nelle prime settimane dopo l'infezione, gli anticorpi anti-HIV vengono trovati utilizzando test come ELISA, EIA, ELFA o chemiluminescenza (40). Questi test sono molto sensibili e precisi. Per lo screening, attualmente è stato consigliato un trattamento immunoenzimatico di quarta generazione (41), che ha ridotto il periodo finestra a circa 30-40 giorni. Questo test trova anticorpi per l'HIV-1 e l'HIV-2, nonché l'antigene HIV p24, che viene espresso durante la replicazione virale attiva.

Poiché non testano l'antigene p24, i saggi anticorpali di generazione precedente, come l'ELISA, sono molto sensibili ma hanno un periodo finestra più lungo. Se il test di screening è dubbio o positivo, i risultati positivi di questi test devono essere confermati con un test di maggiore specificità come il Western o Immuno-Blot. In caso di risultato negativo al test di screening, l'analisi successiva non è necessaria. Si consiglia di eseguire un secondo test di screening con un metodo alternativo se il risultato è dubbio o positivo, quindi un test di conferma della diagnosi per distinguere tra HIV-1 e HIV-2.

Anche se la tecnica di Western-Blot è costosa e richiede un laboratorio specializzato, viene utilizzata per confermare la diagnosi. Le diverse organizzazioni, come l'Organizzazione mondiale della salute, i CDC e la Food and Drug Administration, hanno diversi standard per i criteri di positività. Risultati con una sola banda reattiva o meno di quello necessario per la positività sono indeterminati, mentre risultati senza banda reattiva

sono negativi. Il risultato del test di screening può essere considerato falso positivo se il test di conferma è negativo e non c'è alcun sospetto di infezione primaria. Tuttavia, si consiglia di ripetere il saggio su un secondo prelievo per escludere una possibile sieroconversione.

La combinazione dei test immunoenzimatici di screening e i test di conferma Western Blot/Immuno-Blot assicura un'elevata sensibilità e specificità dei risultati, con un valore predittivo positivo prossimo al 100%. Tuttavia, è importante notare che l'evidenziazione degli anticorpi mediante i test di conferma risulta più tardiva rispetto ai test immunoenzimatici di quarta generazione, manifestandosi circa 20 giorni dopo la prima positività sierologica. Nel processo di interpretazione dei risultati, è fondamentale ricordare che nessun test diagnostico può garantire certezza al 100%, e ciò può portare a risultati falsi positivi o falsi negativi, sebbene rari, a seconda della prevalenza dell'infezione nella popolazione considerata (42).

Nel caso in cui sussista il sospetto di infezione da HIV nonostante la negatività dei test anticorpali, specialmente nelle prime settimane dopo l'infezione, è possibile cercare la presenza di RNA virale nel plasma. I test basati sull'amplificazione degli acidi nucleici, come la PCR (reazione a catena della polimerasi) associata alla trascrizione inversa, sono altamente sensibili e specifici in questo contesto (43). La ricerca dell'HIV RNA è particolarmente essenziale per diagnosticare l'infezione da HIV nei neonati nati da madri sieropositive, poiché i neonati risultano sempre sieropositivi ai test di screening a causa del passaggio transplacentare degli anticorpi materni (44).

Una volta diagnosticata l'infezione da HIV, è necessario determinare parametri cruciali come la conta dei linfociti CD4+ periferici e i livelli plasmatici di RNA dell'HIV.

Entrambi questi parametri sono cruciali per formulare una prognosi accurata e per stabilire l'approccio terapeutico. La conta dei linfociti CD4+ è definita in base a parametri come la conta leucocitaria (cellule/mmc), la percentuale di linfociti tra i leucociti e la percentuale di linfociti CD4+. I livelli plasmatici di RNA (viremia o carica virale) riflettono il tasso di replicazione dell'HIV e il punto di equilibrio o set point, definito come i livelli di viremia che si stabilizzano dopo l'infezione primaria, influisce sulla velocità di declino dei linfociti T CD4+ e aumenta il rischio di infezioni opportunistiche, anche in pazienti asintomatici.

Il sequenziamento genico è un utile strumento per valutare il genotipo dell'HIV, identificando le mutazioni conosciute che causano resistenza a specifici farmaci antiretrovirali. La genotipizzazione dell'HIV su campione ematico è impiegata per guidare la scelta di un regime farmacologico efficace per i pazienti con infezione da HIV (45).

Attualmente, sono disponibili test rapidi per la ricerca degli anticorpi anti-HIV, eseguibili sul sangue o sulla saliva (46). I test rapidi sul sangue hanno una sensibilità comparabile ai test tradizionali di terza generazione, mentre quelli sulla saliva dovrebbero essere confermati da un test sul sangue, poiché possono essere influenzati da fattori individuali o dall'assunzione di alimenti e bevande. Di solito, i test rapidi vengono eseguiti in ambulatori medici con personale qualificato o nell'ambito di iniziative di sensibilizzazione sul territorio (47).

1.3.7 Terapie antiretrovirali

Il trattamento dell'infezione da HIV utilizza una terapia combinata nota come HAART. La terapia combinata ha dimostrato di essere estremamente efficace nel ridurre la mortalità e rallentare la progressione della malattia causata dal virus, anche se non esiste

ancora una cura definitiva per l'eradicazione dell'infezione da HIV. Questo metodo terapeutico ha aumentato notevolmente l'aspettativa di vita delle persone con HIV, rendendola quasi uguale a quella delle persone sane e migliorando notevolmente la qualità della vita (48).

L'introduzione della Zidovudina (Azt), il primo farmaco antiretrovirale, ha aperto l'era degli antiretrovirali nel 1987. Altri farmaci con meccanismi di azione diversi sono stati sviluppati e introdotti nel tempo. Nel 1997 è stata aggiunta una nuova classe di farmaci antiretrovirali chiamati inibitori della proteasi. Questi inibitori bloccano l'attività dell'enzima virale che è necessaria per produrre le proteine di rivestimento esterno del virus (49).

Numerosi farmaci sono attualmente disponibili per la terapia combinata. A causa della propensione dell'HIV a cambiare, è fondamentale non solo trovare farmaci sempre più efficaci, ma anche somministrare contemporaneamente più farmaci antiretrovirali per ridurre al minimo o ritardare l'insorgenza di varianti virali mutate che potrebbero sviluppare resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La maggior parte di questi farmaci funziona bloccando enzimi dell'HIV specifici che sono necessari per la replicazione nelle cellule bersaglio. Questi nuovi farmaci colpiscono la trascrittasi inversa, la proteasi e l'integrasi. Questa strategia mirata consente di interferire con diverse fasi del ciclo di vita del virus, contribuendo a mantenere sotto controllo la replicazione virale e a preservare la funzione del sistema immunitario nei pazienti affetti da HIV.

I farmaci anti-HIV sono suddivisibili in quattro classi principali:

1. Inibitori della trascrittasi inversa di HIV:

- **Inibitori nucleosidici (NRTI)/nucleotidici (analoghi degli acidi nucleici dell'RNA e del DNA):** Farmaci che agiscono bloccando l'azione dell'enzima trascrittasi inversa, essenziale per la replicazione del virus.
- **Inibitori non nucleosidici (NNRTI):** Farmaci che inibiscono la trascrittasi inversa attraverso un meccanismo diverso rispetto ai NRTI.

2. Inibitori dell'integrasi:

- Farmaci che agiscono nel nucleo, bloccando l'azione dell'enzima di HIV deputato all'integrazione del genoma virale nel DNA della cellula ospite.

3. Inibitori della proteasi:

- Farmaci che inibiscono l'enzima proteasi, responsabile della clivazione dei trascritti virali prima dell'assemblaggio.

4. Inibitori della fusione:

- Farmaci che bloccano l'ingresso dell'HIV nelle cellule bersaglio.

La terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre efficacemente la carica virale nel plasma (HIV-RNA), riducendo significativamente il rischio di trasmissione del virus tra

partner sessuali (50) e il rischio di trasmissione da madre a neonato durante la gravidanza e il parto (trasmissione verticale) (51).

Per garantire l'efficacia della terapia antiretrovirale, è essenziale mantenere bassi i livelli di HIV-RNA e raggiungere la soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/mL). Questo obiettivo può essere ottenuto con la terapia combinata che prevede la somministrazione simultanea di più farmaci. La presenza di virus resistente ai farmaci può essere identificata attraverso metodi specifici come il sequenziamento genico, e in caso di resistenza, i farmaci vengono solitamente sostituiti con molecole appartenenti a classi diverse (52).

Tuttavia, è importante sottolineare che i farmaci antiretrovirali non eliminano definitivamente l'HIV dall'organismo poiché il virus instaura un'infezione permanente nelle cellule. Pertanto, l'obiettivo della terapia è bloccare la replicazione del virus in modo duraturo. La terapia deve essere seguita per tutta la vita del paziente, senza interruzioni o somministrazioni parziali. Attualmente, non esistono farmaci a lunga durata, e la terapia antiretrovirale richiede un'assunzione quotidiana secondo le indicazioni del medico curante. Esistono combinazioni di principi attivi che semplificano la terapia, spesso sotto forma di un'unica compressa da assumere una volta al giorno. Il monitoraggio della terapia coinvolge la regolare determinazione della carica virale, la conta dei linfociti CD4+, e analisi di laboratorio per valutare la funzionalità epatica e renale al fine di identificare eventuali tossicità.

La terapia combinata antiretrovirale è un passo cruciale nel trattamento dell'infezione da HIV e deve essere prescritta da un medico. È raccomandata anche in assenza di sintomi particolari o immunodeficienza significativa, con l'obiettivo di fermare la

progressiva diminuzione dei linfociti CD4+, che nel tempo può portare a una grave immunodeficienza caratteristica dell'AIDS (53).

Prima di iniziare la terapia, è fondamentale effettuare un prelievo di sangue per misurare la carica virale (quantità di virus circolante) e i livelli di linfociti CD4+ presenti in circolo (54). Iniziare la terapia nelle fasi iniziali della malattia può migliorare le probabilità di recupero dell'immunità, riducendo il rischio di contrarre patologie opportunistiche e tumori associati all'infezione da HIV (53).

Esistono diversi regimi terapeutici raccomandati, che vengono periodicamente aggiornati in base alle linee guida nazionali e internazionali. Alcune condizioni, come la gravidanza, l'epatite B o C, la tubercolosi e altre infezioni associate all'infezione da HIV, possono richiedere regimi terapeutici particolari.

Il monitoraggio della terapia implica il controllo regolare della carica virale nel sangue (HIV-RNA), della conta dei linfociti CD4+ e degli esami ematochimici di routine. La frequenza di questi controlli può variare a seconda della fase del trattamento (55).

Una volta iniziato il trattamento, è probabile che i livelli di linfociti CD4+ riprendano gradualmente ad aumentare, anche se i tempi possono variare notevolmente da individuo a individuo. La risposta alla terapia dipende da diversi fattori, tra cui caratteristiche individuali, il sierotipo del virus, la presenza di comorbidità e l'aderenza alla terapia.

La maggior parte dei pazienti in trattamento oggi mantiene uno stato di salute buono e una buona qualità di vita. Tuttavia, è essenziale continuare la terapia per tutta la vita del paziente, con monitoraggio regolare e adeguamenti del regime terapeutico se necessario. L'aderenza rigorosa alla terapia è fondamentale per il successo del trattamento e per prevenire lo sviluppo di resistenza virale.

Gli effetti indesiderati associati alla terapia antiretrovirale possono variare in base alla combinazione specifica di farmaci utilizzata. Tuttavia, alcuni effetti collaterali comuni nel breve-medio termine includono:

- **Diarrea:** Uno degli effetti collaterali più frequenti della terapia antiretrovirale è la diarrea.
- **Nausea e vomito:** Alcune persone possono sperimentare nausea o vomito come effetto collaterale della terapia.
- **Eruzioni cutanee:** Manifestazioni cutanee come rash o eruzioni possono verificarsi in risposta alla terapia antiretrovirale.
- **Cefalea:** Mal di testa può essere un effetto collaterale, anche se non è specifico della terapia antiretrovirale.
- **Insonnia:** Alcune persone possono sperimentare difficoltà nel dormire o insonnia.
- **Astenia:** Sensazione generale di debolezza o affaticamento.
- **Reazioni da ipersensibilità:** Possono verificarsi reazioni allergiche gravi in risposta a determinati farmaci antiretrovirali.

Gli effetti a lungo termine sulla salute di vari organi e apparati sono altrettanto variabili e possono includere:

- **Tossicità renale:** Alcuni farmaci antiretrovirali possono essere associati a problemi renali.

- **Tossicità epatica:** La terapia antiretrovirale può influenzare la funzione epatica, con potenziali effetti sul metabolismo lipidico, dislipidemia, iperglicemia, insulino-resistenza e diabete mellito.
- **Aumento del rischio cardiovascolare:** Alcuni farmaci antiretrovirali possono essere correlati a un aumento del rischio cardiovascolare, contribuendo a problemi cardiaci associati all'HIV.
- **Alterazioni del metabolismo dell'osso:** La terapia antiretrovirale può influenzare il metabolismo osseo, portando a osteopenia o osteoporosi.
- **Lipodistrofia:** Alcuni farmaci possono causare redistribuzione anormale del grasso corporeo.
- **Tossicità gastroenterica:** Alcuni pazienti possono sperimentare effetti collaterali a livello gastrointestinale.

La gestione può coinvolgere la sostituzione di uno o più farmaci per trovare una combinazione antivirale più tollerabile (56). È fondamentale bilanciare i benefici della terapia antiretrovirale con gli effetti collaterali per garantire una qualità di vita ottimale. Va notato che la popolazione dei pazienti sieropositivi può avere un aumento dell'incidenza di disturbi dell'umore, dipendenze patologiche da alcool e droghe, insonnia e ritiro sociale, il che sottolinea l'importanza di un approccio olistico alla cura dei pazienti con HIV.

1.4 FALLIMENTO TERAPEUTICO

Il fallimento terapeutico nell'infezione da HIV è una situazione complessa e può derivare da diversi fattori legati al paziente e al regime terapeutico. Secondo le Linee Guida Italiane (57), il fallimento virologico è definito dalla mancata soppressione dell'HIV-RNA a livelli non rilevabili dopo 24 settimane dall'inizio della terapia antiretrovirale o dalla ripresa della replicazione virale confermata in due determinazioni consecutive nei pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione completa.

Tra i fattori che possono contribuire al fallimento terapeutico, quelli legati al paziente includono:

- **Elevato set-point viremico:** Livello di replicazione virale stabilito dopo l'infezione.
- **Precedente diagnosi di AIDS:** La presenza di AIDS prima dell'inizio della terapia può influenzare la risposta al trattamento.
- **Basso nadir CD4+:** Il punto più basso raggiunto dalla conta dei linfociti CD4+ durante l'infezione.
- **Comorbidità:** Condizioni mediche aggiuntive possono influenzare la risposta alla terapia.
- **Presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito:** La resistenza del virus può compromettere l'efficacia della terapia.
- **Precedente fallimento:** Insuccesso di terapie antiretrovirali precedenti.

- **Mancata aderenza:** Bassa aderenza alla terapia antiretrovirale è uno dei fattori più critici.
- **Discontinuità nel percorso di cura:** Interruzioni o irregolarità nella somministrazione dei farmaci.

I fattori legati al regime terapeutico includono:

- **Effetti collaterali e/o tossicità:** Alcuni pazienti possono sperimentare effetti indesiderati che possono compromettere l'aderenza.
- **Complessità del regime:** Regimi terapeutici complessi possono essere difficili da seguire.
- **Farmacocinetica subottimale del regime ART o del regime complessivo del paziente:** Problemi nella somministrazione o metabolismo dei farmaci.
- **Assunzione errata del regime:** Errori nella tempistica o nell'assunzione dei farmaci.

L'aderenza alla terapia è cruciale per ottenere una carica virale non rilevabile, e numerosi studi hanno dimostrato che una percentuale di aderenza superiore al 95% è necessaria per raggiungere questo obiettivo. Il fallimento terapeutico aumenta il rischio di progressione verso la fase finale dell'AIDS e anche il rischio di trasmissione del virus (58) (59).

L'obiettivo globale dell'UNAIDS con l'iniziativa 90-90-90 mira a diagnosticare il 90% delle infezioni da HIV, fornire accesso alla terapia antiretrovirale al 90% delle persone con diagnosi di HIV e ottenere la soppressione virologica nel 90% dei pazienti in terapia entro il

2020. Questo obiettivo è considerato fondamentale per lavorare verso l'eradicazione dell'AIDS entro il 2030 (60) (61).

1.5 RETENTION IN CARE

L'aderenza al trattamento è cruciale per il successo della terapia antiretrovirale nell'infezione da HIV. L'adesione è definita come il grado con il quale il comportamento di un paziente, che include l'assunzione di farmaci, segue una dieta e/o modifica lo stile di vita, corrisponde a quanto concordato con l'operatore sanitario (62). La comunicazione efficace tra paziente e operatori sanitari è fondamentale per una pratica clinica realmente efficace, e il paziente deve essere un partner attivo nella definizione della propria cura.

È importante differenziare l'adesione dalla compliance. Mentre l'adesione richiede un ruolo attivo e l'accordo del paziente rispetto alle indicazioni date, la compliance si riferisce alla conformità alle raccomandazioni del prescrittore in termini di tempi, dosaggio e frequenza di assunzione del farmaco (63).

Nell'infezione da HIV, a causa della rapida replicazione e mutazione del virus, sono necessari alti livelli (>95%) di adesione ai trattamenti per ottenere una riduzione stabile della carica virale (64) (65). La mancanza di aderenza può manifestarsi in diverse forme, come il non seguire le prescrizioni, l'assunzione errata di farmaci in termini di orari o dosaggi, il dimenticare di prendere il farmaco o la sospensione anticipata. Alcuni pazienti possono anche modificare autonomamente il regime terapeutico a causa di effetti collaterali, tossicità o convinzioni personali (66).

La non aderenza ai trattamenti può essere influenzata da vari fattori, tra cui:

1. **Caratteristiche del regime farmacologico:** La complessità del regime, gli effetti collaterali e la tossicità possono influenzare l'aderenza.
2. **Fattori individuali del paziente:** Comprendono la comprensione delle istruzioni, la memoria, la convinzione nell'efficacia del trattamento e la gestione degli effetti collaterali.
3. **Rapporto medico-paziente:** Una buona comunicazione e una relazione di fiducia possono migliorare l'aderenza.
4. **Caratteristiche del sistema sanitario:** L'accessibilità ai farmaci, il supporto psicologico e le risorse sanitarie disponibili possono influire sull'aderenza.

La ricerca in questo campo si è sviluppata notevolmente per affrontare il problema dell'adesione ai trattamenti, considerando la sua importanza sia per l'efficacia clinica che per la salute pubblica. La comprensione approfondita di questi fattori può contribuire a sviluppare strategie mirate per migliorare l'aderenza e l'efficacia della terapia antiretrovirale.

L'aderenza al trattamento nell'infezione da HIV è influenzata da vari fattori, tra cui:

1. **Effetti collaterali e/o tossicità dei farmaci antiretrovirali:** La presenza di effetti collaterali o tossicità può influire sull'adesione, poiché i pazienti potrebbero interrompere il trattamento per evitare questi problemi.
2. **Tempo dedicato dal medico per counseling, informazione e instaurazione di una relazione di fiducia:** Un buon rapporto medico-paziente, supportato da counseling e informazioni dettagliate, può favorire l'aderenza, fornendo al paziente le risorse e la comprensione necessarie.

3. **Comprensione e volontà di combattere l'HIV da parte del paziente:** La consapevolezza del paziente sull'importanza della terapia antiretrovirale nel combattere l'HIV e la sua volontà di seguire il trattamento sono fondamentali per l'aderenza.

4. **Background sociale e familiare:** Il supporto sociale e familiare può influenzare la decisione del paziente di continuare o abbandonare la terapia. Un ambiente di supporto può incoraggiare il paziente a perseverare nel trattamento.

L'aderenza è un elemento chiave nei "5 steps della cascata del trattamento dell'HIV": diagnosi, linkage to care, retention in care, aderenza alla ART e soppressione virale. Il continuum of care, che rappresenta un percorso dalla diagnosi alla soppressione virale, è essenziale nelle patologie croniche come l'infezione da HIV. Richiede l'erogazione di assistenza su base continuativa per un periodo lungo, spesso indefinito, subito dopo la diagnosi (67) (68).

Il linkage to care si riferisce al sostegno di almeno una visita clinica per la cura dell'HIV tra il primo e il sesto mese successivi alla diagnosi o a due o più visite entro sei-dodici mesi dalla diagnosi. Il mantenimento nel programma di cura (retention in care) indica l'adesione continuativa del paziente al programma di cura (57).

La continuità delle cure è essenziale per la prognosi del paziente e per ridurre la trasmissione del virus HIV a livello di comunità. Tuttavia, diversi fattori, come una diagnosi tardiva, l'insufficiente contatto con l'ambiente di cura, il ritardo nella somministrazione della terapia antiretrovirale e cure irregolari, possono compromettere la continuità delle cure nell'infezione da HIV. L'attenzione è stata dedicata allo sviluppo di strategie di intervento per favorire il linkage to care e garantire il retention in care (69) (70) (71).

La gestione dell'infezione da HIV è una sfida complessa, come evidenziato dai dati sulla retention in cure negli Stati Uniti e in Europa. La diagnosi precoce e l'inserimento tempestivo nel percorso di cura sono cruciali per il successo del trattamento. Tuttavia, una volta iniziata la terapia, il mantenimento nel programma di cura diventa un aspetto critico (72) (73).

I dati degli Stati Uniti mostrano che solo il 66% delle persone con infezione da HIV viene inserito nel percorso di cura entro tre mesi dalla diagnosi. Inoltre, solo circa un quarto delle persone con infezione da HIV raggiunge una carica virale non rilevabile. Anche in Europa, sebbene le percentuali di trattamento efficace siano generalmente più alte, il problema della retention in cure rimane significativo (74) (75) (76).

In Italia, ad esempio, negli anni 2013-2014, c'erano 60.000 soggetti con HIV che non avevano una viremia sotto controllo, con conseguente rischio di progressione clinica e trasmissione dell'infezione (77).

Una retention in cure efficace richiede una collaborazione stretta tra pazienti, famiglie e operatori sanitari, insieme a interventi a livello di comunità. Il coinvolgimento attivo del team di assistenza è cruciale per garantire che i pazienti seguano correttamente le terapie. Conoscere i fattori di rischio per il fallimento terapeutico e l'uscita dal mantenimento in cura può aiutare i medici curanti a personalizzare gli interventi, massimizzando così il grado di adesione ai trattamenti (78).

Questi dati sottolineano l'importanza di strategie mirate e personalizzate per garantire il successo a lungo termine nella gestione dell'infezione da HIV.

CAPITOLO 2 – OBIETTIVO DELLO STUDIO

La terapia antiretrovirale (TAR) rappresenta il cardine del trattamento per l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), consentendo il controllo della replicazione virale e il mantenimento di una qualità di vita accettabile per gli individui affetti. Tuttavia, l'impatto di tale terapia sulla qualità del sonno e sul benessere psicofisico degli individui sottoposti a questo trattamento rappresenta un campo di studio cruciale, in quanto il sonno e il benessere mentale sono elementi fondamentali per la salute complessiva.

Il presente studio si propone di esplorare approfonditamente gli effetti della terapia antiretrovirale sull'andamento del sonno e sul benessere psicofisico degli individui affetti da HIV. Tale analisi è importante considerando l'importanza del sonno per la salute generale e il significativo impatto psicologico dell'infezione da HIV e del relativo trattamento sulla vita quotidiana degli individui

CAPITOLO 3 – MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Al fine di perseguire gli obiettivi precedentemente delineati, è stato condotto uno studio trasversale che ha coinvolto la selezione di partecipanti provenienti da un campione di pazienti sieropositivi in trattamento presso l'ambulatorio HIV, situato nel Reparto Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona.

3.2 CAMPIONAMENTO

Sono stati arruolati nello studio i pazienti che avevano fornito il loro consenso informato e che rispondevano ai criteri di inclusione. La formazione del campione di popolazione analizzato nella prima fase dello studio è avvenuta mediante l'inclusione consecutiva di 94 pazienti con infezione da HIV afferenti al servizio ambulatoriale dedicato all'HIV del Reparto Malattie infettive dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona in un periodo di tempo compreso tra gennaio 2023 e ottobre 2023.

Per costituire il campione, i pazienti hanno dovuto soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- Essere maggiorenni
- Essere portatori di infezione da HIV
- Afferire all'ambulatorio per visita e/o esami nel periodo previsto dallo studio

Sono invece stati considerati criteri di esclusione:

- Un'età minore di 18 anni

- L'essere portatori di qualsiasi condizione patologica che impedisca la corretta comprensione dei contenuti del questionario somministrato e del modulo di consenso informato (esempio persone con problemi di ambito psichiatrico o francamente psicotiche, soggetti gravemente intossicati)
- Rifiutare la partecipazione nello studio

3.3 STRUMENTI DI INDAGINE

Sono stati utilizzati come strumenti di indagine due questionari: il primo è il PQSI (Pittsburgh Sleep Quality Index) (79) ed il secondo è l'HADS (Hospital Anxiety And Depression Scale) (80), a questi sono state aggiunte rilevazioni su dati anagrafici, situazione lavorativa (sia tipologia che se in turnazione o meno), sesso, razza, grandezza del nucleo familiare, altezza, peso, CD4, controllo viremia, data di inizio terapia e farmacoterapia per problemi di sonno o psicologici.

I due questionari sono stati autosomministrati all'atto del reclutamento, le generalità (dati anagrafici, situazione lavorativa, sesso, razza, grandezza del nucleo familiare, altezza, peso) sono state prese durante il colloquio successivo ai questionari ed i dati clinici (CD4, controllo viremia, data di inizio terapia e farmacoterapia per problemi di sonno o psicologici) in seguito ad analisi delle cartelle cliniche.

I soggetti in studio sono stati appositamente istruiti per la corretta compilazione, chiarendo i dubbi eventuali.

I questionari che sono stati somministrati ai pazienti sono allegati di seguito.

PSQI

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome: _____

Data: _____

Istruzioni: Le seguenti domande riguardano le tue abitudini di sonno abituali solo nel mese scorso. Le tue risposte dovrebbero indicare la risposta più accurata per la maggior parte dei giorni e delle notti del mese scorso

1. A che ora sei andato a letto? _____
2. Di quanto tempo hai bisogno (in minuti) per prendere sonno la notte? _____
3. A che ora ti alzi di solito al mattino? _____
4. Quante ore dormi la notte? _____

Segna la risposta più accurata.

5. Durante lo scorso mese, quanto spesso hai avuto problemi di sonno dovuti a....

Non nell'ultimo mese (0)	Meno di una volta a settimana (1)	Uno o due volte a settimana (2)	Tre o più Volte a settimana (3)
-----------------------------------	--	--	--

a. Non riuscire ad addormentarsi entro 30 minuti

a. _____

b. Svegliarsi nel mezzo della notte o di mattina presto

b. _____

c. Alzarsi la notte per andare in bagno

c. _____

d. Non riuscire a respirare bene

d. _____

e. Tossire o russare forte

e. _____

f. Sentire troppo freddo

f. _____

g. Sentire troppo caldo

g. _____

h. Fare incubi

h. _____

i. Avre dolori

i. _____

j. Altro:

j. _____

6. Nell'ultimo mese quanto spesso ha preso farmaci per dormire?

6. _____

7. Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto problemi a stare sveglio Mentre mangiava o nel Corso di attività sociali?

7. _____

8. Nell'ultimo mese, ha avuto problemi ad avere energie sufficienti a completare Le sue normali attività?

8. _____

9. Nell'ultimo mese, come valuta complessivamente la qualità del suo sonno? 9. _____

Molto bene (0)	Un pò bene (1)	Un pò male (2)	Molto male (3)
-------------------------------	---------------------------	-------------------------------	-------------------------------

PSQI Score: _____

HADS

Hospital Anxiety and Depression Scale (H. A. D. S.)

Indichi per ogni affermazione la risposta più vicina al suo stato emozionale:

D.1 Mi sento teso e nervoso

1.1 Per la maggior parte del tempo

1.2 Spesso

1.3 A volte

1.4 Mai:

D.2 Riesco ancora a provare piacere per le cose
che ho sempre fatto volentieri:

2.1 Come sempre

2.2 Non proprio come sempre

2.3 Solo in parte

2.4 Per niente

D.3 Ho la sensazione che stia per
accadere qualcosa di terribile:

3.1 Sempre e in maniera intensa

3.2 Sì, ma in maniera non troppo intensa

3.3 Un po' ma non me ne preoccupo

3.4 Per niente

D.4 Riesco a ridere e a vedere il lato divertente delle cose:

- 4.1 Come sempre
- 4.2 Non proprio come sempre
- 4.3 Sicuramente non come prima
- 4.4 Per niente

D.5 Mi vengono in mente pensieri preoccupanti:

- 5.1 Per la maggior parte del tempo
- 5.2 Spesso
- 5.3 A volte
- 5.4 Solo in qualche occasione

D.6 Mi sento di buon umore:

- 6.1 Mai
- 6.2 A volte
- 6.3 Spesso
- 6.4 Per la maggior parte del tempo

D.7 Riesco a sedermi sentendomi rilassato e a mio agio:

- 7.1 Sempre
- 7.2 Spesso
- 7.3 Qualche volta
- 7.4 Mai

D.8 Mi sono sentito rallentato nei movimenti:

- 8.1 Quasi sempre
- 8.2 Molto spesso
- 8.3 A volte
- 8.4 Mai

D.9 Mi sento nervoso, come con un senso di peso allo stomaco:

- 9.1 Mai
- 9.2 Raramente
- 9.3 A volte
- 9.4 Molto spesso

D.10 Ho perso interesse per il mio aspetto fisico:

- 10.1 Completamente
- 10.2 Non me ne prendo cura quanto dovrei
- 10.3 Forse non me ne prendo cura abbastanza
- 10.4 Me ne prendo cura come al solito

D.11 Mi sento irrequieto e incapace di stare

fermo:

11.1 Sempre

11.2 Spesso

11.3 Raramente

11.4 Mai

D.12 Penso al futuro con ottimismo:

12.1 Come prima

12.2 Un po' meno di prima

12.3 Sicuramente meno di una volta

12.4 Per niente

D.13 Mi vengono improvvisi attacchi di panico:

13.1 Molto spesso

13.2 A volte

13.3 Raramente

13.4 Mai

D.14 Ho provato piacere leggendo un buon libro o seguendo la radio o la televisione:

14.1 Spesso

14.2 A volte

14.3 Non di frequente

14.4 Molto raramente

In un secondo momento è avvenuto il colloquio e sono state raccolte le generalità ed i dati clinici. Dopo di che stato realizzato un foglio elettronico gestito dal software Microsoft Excel 2023 per Windows 10 per raccogliere tutti i dati ottenuti e per il successivo calcolo percentuale ed analisi epidemiologica e statistica;

CAPITOLO 4 – RISULTATI

La tabella 1 mostra le caratteristiche principali del campione di pazienti arruolati per lo studio; esso è formato da 94 pazienti, di cui 68 di sesso maschile (72.3%) e 26 di sesso femminile (27.7%), con una età mediana pari a 55 anni. I caucasici (88.2%) rappresentano la maggioranza, mentre le altre etnie, soprattutto africani (8.5%), corrispondono al 11.7%.

	N.	%
Genere:		
• Maschi	68	72.3
• Femmine	26	27.7
Età in anni, mediana (IQR)	55 (47-61)	
Etnia:		
• Caucasica	83	88.2
• Africana	8	8.5
• Medio-orientali	3	3.3
Grandezza Nucleo Familiare, mediana (IQR)	2(1-3)	

Lavoro:		
• Occupato	53	56.4
• Disoccupato	15	16.0
• Pensionato	26	27.6
Turnazione a Lavoro:		
• Si	14	14.9
• No	80	85.1
BMI, mediana (IQR)	24,7(22,3-27,5)	

Tabella 1. Generalità dei rispondenti

La maggior parte dei rispondenti è occupata (56.4%), non lavora a turnazione (85.1%) e non riceve alcun tipo di pensione (72.4%); la maggior parte dei soggetti vive in un nucleo familiare compreso fra 1 e 3 persone, mentre poco più di un terzo (35.1%) vive solo.

	N.	%
PSQI mediana (IQR)	5(3-8)	
• 0-4 (sonno normale)	43	45.7
• 5-21 (sonno anormale)	51	54.3
HADS mediana (IQR)	14(10-19)	
• 0-7 (normale)	13	13.8
• 8-10 (borderline)	13	13.8
• 11-21 (anormale)	68	72.4
Ore di sonno per notte, mediana (IQR)	7(6-8)	
Terapia:		
• Byktarvy	13	13.8
• Delstrigo	9	9,6
• Descovy+Etovaz	1	1.0
• Descovy+Viramune	1	1.0
• Dovato	16	17.0
• Epivir+Reyataz	1	1.0
• Isentress	1	1.0
• Isentress+Descovy	2	2.1
• Isentress+Truvada	2	2.1
• Juluca	4	4,2
• Kivexa+Viramune	1	1.0
• Norvir+Truvada	1	1.0
• Odefsey	5	5.3
• Pifeltro+Biktarvy	2	2.1
• Reyataz+Norvir+Descovy	2	2.1
• Rezolsta	1	1.0
• Rezolsta+Dovato	1	1.0
• Rezolsta+Epivir	2	2.1
• Rezolsta+Isentress	1	1.0
• Rezolsta+Pifeltro	1	1.0
• Symtuza	15	15.9

• Tivicay+Descovy	3	3.2
• Tivicay+Descovy+Pifeltro	1	1.0
• Triumeq	6	6.4
• Zefix+Prezista	1	1.0
CD4 al momento dello studio, mediana (IQR)	668(464.25-945.25)	
Controllo viremia:		
• Si	88	93.6
• No	6	6.4
Data inizio terapia, mediana (IQR)	2009(1998-2015)	
farmacoterapia per problemi di sonno o psicologici:		
• Si	16	17.0
• No	78	83.0

Tabella 2. PSQI, HADS e dati clinici dei pazienti in studio

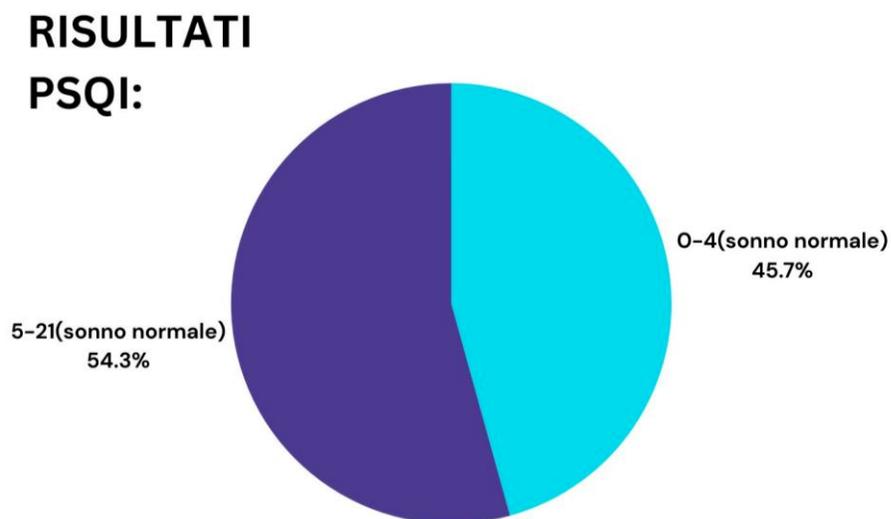


Figura 14: Risultati test PQSI

La tabella 2 mostra i principali dati clinici rilevati durante lo studio. Dalla sua lettura emerge che la mediana delle ore di sonno a notte dei pazienti intervistati è di 7 e troviamo che il 75.5% dei pazienti dorme tra le 6 e 8 ore. Il 45.7% presenta un punteggio del test PSQI compatibile con una qualità del sonno normale, al contrario del restante 54.3%. Il punteggio mediano è 5, con il 50% della popolazione in studio con un punteggio fra 3 e 8.

RISULTATI HADS:

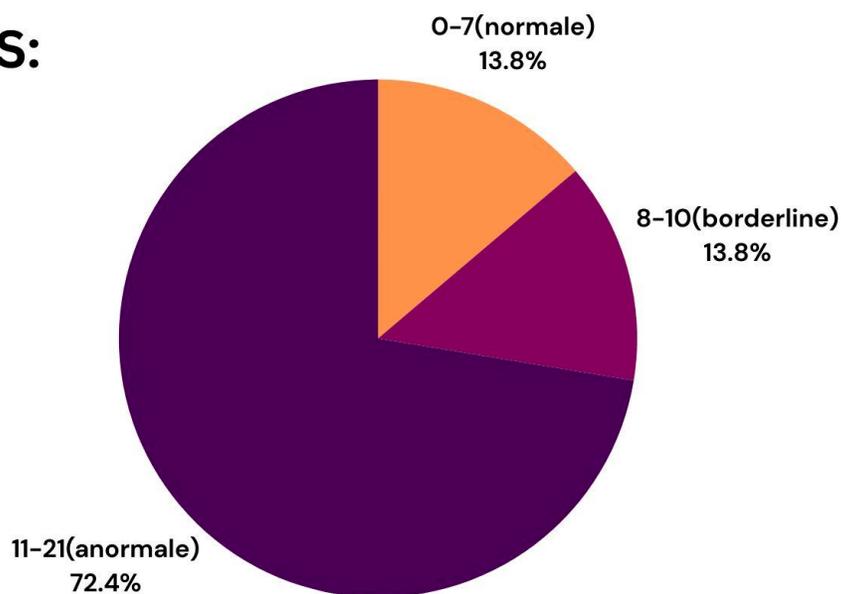


Figura 15: risultato test HADS

I pazienti che presentano un punteggio normale o borderline al test HADS sono solamente il 27.6%, mentre chi presenta un punteggio anormale rappresenta il 72.4% degli intervistati, con un punteggio mediano di 14.

I pazienti al momento della raccolta dati presentano un numero mediano di linfociti CD4/mm³ di 668, con il 50% della popolazione che rientra nell'intervallo tra 469 e 945. Il controllo della viremia (inteso come la rilevazione per almeno due volte consecutive di una viremia inferiore alle 50 copie/mL) non è presente nel 6.4% degli intervistati, mentre lo è nel restante 93.6%. Il paziente tipo dello studio ha iniziato la terapia nel 2009 e il 50% della popolazione la ha iniziata fra il 1998 e il 2015. Il 17% della popolazione utilizza farmaci (nella totalità dei casi benzodiazepine) per cercare di far fronte ad ansia e/o problemi del sonno.

TERAPIA:

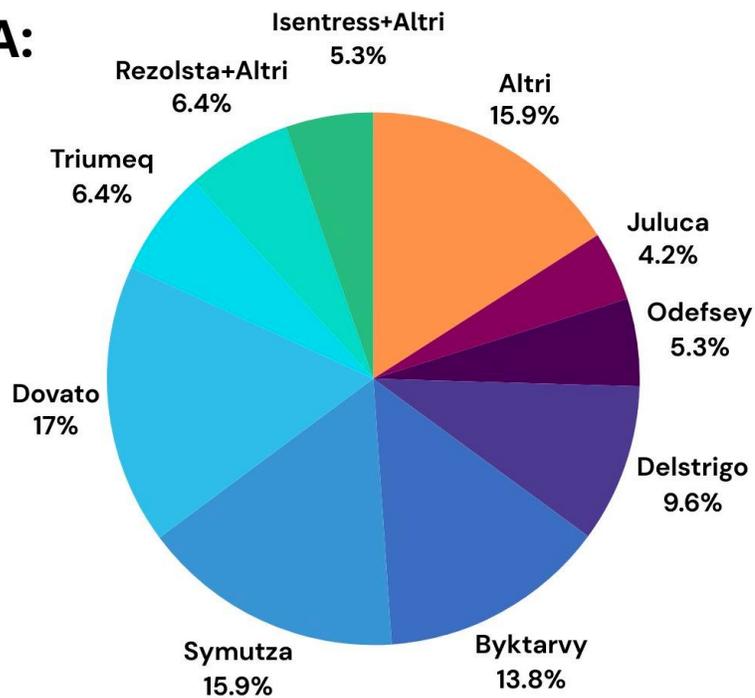


Figura 16: Utilizzo delle varie terapie antiretrovirali nella popolazione

La terapia è molto diversificata nella popolazione studiata ma troviamo un 17% in cura con Dovato, un farmaco i cui principi attivi sono Dolutegravir (Inibitore dell'integrasi) e Lamivudina (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa), un 15.9% con Symtuza, composto da Tenofovir e Emtricitabina (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), Darunavir (inibitore delle proteasi) e Cobicistat (inibitore dei CYP3A in funzione di un prolungamento dell'azione del Darunavir), un 13.8 con Biktarvy, composto da Tenofovir, Bictegravi (inibitore dell'integrasi) e Emtricitabina (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa), un 9.6% da Delstrigo, composto da Tenofovir, Doravirina (inibitore non nucleosidico della

trascrittasi inversa) e Lamivudina (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa), un 6,4% con Triumeq, composto da Dolutegravir, Lamivudina e Abacavir (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa), un 6.4% con Rezolsta, composto da Darunavir e Cobicistat, in associazione con altri farmaci, un 5.3% con Isentress, composto da Raltegravir (inibitore dell'integrasi), in associazione con altri farmaci, un 5.3% con Odefsey, composto da Tenofovir, Emtricitabina e Rilpivirina (inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa), un 4,2% con Joluca, composto da Dolutegravir e Rilpivirina e un restante 15.9% composto da altre 7 terapie in percentuali minori.

Se calcoliamo Mediana e IQR di PSQI e HADS delle sotto-popolazioni che prendono un determinato farmaco ricaveremo i seguenti dati

		PSQI MEDIANA E IQR	HADS MEDIANA E IQR
1	DOVATO	3(2-6)	13(9-19)
2	SYMTUZA	7(4-10)	15(12-19)
3	BIKTARVY	4(2-6)	17(9-20)
4	DELSTRIGO	5(3-9)	18(8-19)
5	TRIUMEQ	3(2-9)	19(9-19)
7	REZOLSTA	5(2-7)	11(8-14)
8	ISNETRESS	3(2-5)	13(11-19)
9	ODEFSEY	8(2-12)	9(8-17)
10	JOLUCA	5(2-8)	10(5-18)

Tabella 3: Risultati di PSQI e HADS in base alla terapia farmacologica

Questi invece se dividiamo la popolazione analizzata in base al principio attivo (molti farmaci presi in considerazione hanno all'interno 2 o più principi attivi, per cui prenderemo in considerazione i più ubiquitari nella popolazione)

		PSQI MEDIANA E IQR	HADS MEDIANA E IQR
1	TENOFOVIR	5(3-9)	15(10-19)
2	EMTRICITABINA	5(3-9)	15(10-19)
3	LAMIUDINA	4(2-7)	15(8-19)
4	DOLUTEGRAVIR	4(2-8)	13(8-18)

Tabella 4: Risultati PSQI e HADS in base al principio attivo

Infine questi saranno i dati delle sotto-popolazioni di: Over 50/ Under 50, più di 15 anni di terapia/ meno di 15 anni di terapia, uomini/ donne, per etnia, nucleo familiare di una persona/ nucleo familiare di più persone, stato di occupazione e terapia farmacologica per stato emotivo e problematiche del sonno/ nessuna ulteriore terapia farmacologica

	ETNIA	PSQI MEDIANA E IQR	HADS MEDIANA E IQR
5	CAUCASICI AFRICANI MEDIORIENTALI	5(2-8) 6(3-11) 10(7-14)	14(10-19) 18(8-20) 19(8-20)
	NUCLEO FAMILIARE		
6	NUCLEO FORMATO DA PERSONA SINGOLA NUCLEO FORMATO DA 2 O PIU' PERSONE	5(2-9) 5(2-8)	17(11-19) 13(9-18)
	STATO OCCUPAZIONALE		
7	OCCUPATO DISOCCUPATO PENSIONATO	4(2-7) 8(3-11) 6(3-8)	16(11-19) 12(8-17) 12(7-18)
	ETA	PSQI MEDIANA E IQR	HADS MEDIANA E IQR
1	UNDER 50 OVER 50	2(4-10) 5(3-8)	15(9-19) 13(8-19)
	ANNI SOTTO TERAPIA		
2	15 ANNI + 15 ANNI -	4(2-8) 5(3-9)	13(8-19) 16(11-19)
	SESSO		
3	DONNE UOMINI	7(3-11) 5(2-7)	12(8-17) 15(11-19)
	TERAPIA FARMACOLOGICA PER ANSIA E/O DISTURBI DEL SONNO		
4	TERAPIA FARMACOLOGICA NO TERAPIA FARMACOLOGICA	4(2-6) 8(5-10)	16(11-19) 15(12-17)

Tabelle 5 e 6: Risultati PSQI e HADS in base a etnia, nucleo familiare, stato occupazionale, età, anni sotto terapia, sesso e terapia farmacologica per ansia e/o disturbi del sonno

CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE

Lo studio ha permesso di mettere in evidenza la presenza di diversi elementi, condizioni e situazioni che possono contribuire a determinare la qualità del sonno e dello stato psico-emozionale

Per quanto riguarda i fattori generali, come età, situazione lavorativa, sesso, etnia, grandezza del nucleo familiare, altezza, peso, emerge che qualcuna di queste variabili sembrerebbero influenzare sia in positivo che in negativo sia qualità del sonno che stato psico-emozionale.

In particolare, per quanto riguarda la qualità del sonno spicca come fattore positivo essere al di sotto dei 50 anni (mediana PSQI 2 e IQR tra 4 e 10, contro una mediana nella popolazione studiata di 5 e un IQR tra 3 e 8), mentre tra i fattori negativi emergono l'essere donna (mediana PQSI 7, IQR tra 5 e 10), essere disoccupato (mediana PQSI 8, IQR tra 3 e 11) ed utilizzare farmaci ansiolitici (mediana PQSI 8, IQR tra 5 e 10).

Per lo stato psico-emozionale emergono come fattori positivi l'essere donna (mediana HADS 12, IQR 8-17), avere un nucleo familiare più grande di una singola persona (mediana HADS 13, IQR 9-18), essere disoccupato (mediana HADS 12, IQR 8-17) ed essere pensionato (mediana HADS 12, IQR 7-18). Il fattore negativo riscontrato è il non essere caucasico, ossia nel caso di questo studio essere africano o medio-orientale, con mediane HADS e IQR rispettivamente di 18 (8-20) e 19 (8-20).

Per quanto riguarda i farmaci si nota che Dovato (mediana PSQI 3, IQR 2-6), Triumeq (mediana PSQI 3, IQR 2-9) e Isentress (mediana PSQI 3, IQR 2-5) sembrano associati ad una maggiore qualità del sonno, mentre Symtuza (mediana PSQI 7, IQR 4-10) e Odefsey (mediana 8, IQR 2-12) sembrano viceversa associati ad una peggiore qualità del riposo. Bicktarvy (mediana HADS 17, IQR 9-20) e Delstrigo (mediana HADS 18, IQR 8-19) sembrano influenzare negativamente lo stato emotivo dei pazienti, al contrario di Rezolsta (mediana HADS 11, IQR 8-14), Isentress (mediana HADS 13, IQR 11-19), Joluca (mediana HADS 10, IQR 5-18) e soprattutto Odefsey (mediana HADS 9, IQR 8-17) sembrano impattare positivamente la salute psico-emotiva dei pazienti

I singoli principi attivi, così come la data di inizio della terapia, non sembrano avere una particolare influenza, sia negativa che positiva, sugli ambiti osservati dallo studio.

CAPITOLO 6 – CONCLUSIONE

La salute psico-fisica e l'igiene del sonno del paziente con infezione da HIV rappresentano degli aspetti fondamentali ed a volte negletti del programma di cura; detto ciò, le strategie da applicare per migliorare entrambe devono essere multidisciplinari e multidimensionali.

Questo studio ha confermato per l'ennesima volta la tragica condizione del malato di HIV quando si parla di salute mentale: solamente il 13% della popolazione in studio presenta un punteggio HADS pari o inferiore a 7, indicativo di buona salute mentale, più di 2 su 3 hanno presentato punteggi anormali al test e anche quando andiamo ad indicare fattori che potrebbero influenzare positivamente il paziente questi tendono ad un punteggio borderline e non normale. Per quanto riguarda la qualità del sonno la situazione è migliore ma comunque più di un paziente su due presenta un sonno anormale.

In questo studio si sono visti alcuni elementi che possono influenzare negativamente la salute complessiva del paziente HIV+, incrementando in questo modo il rischio di fallimento terapeutico. Tra questi, vanno sottolineati quelli correlati al paziente (ambito occupazionale, economico, psicosociale e comportamentale), e quelli legati ai farmaci.

Tali fattori devono perciò essere presi in considerazione quando si programmano interventi finalizzati alla cura nel senso più ampio possibile del paziente. Gli sforzi devono essere indirizzati alla comprensione delle criticità legate

al paziente, come la solitudine, l'emarginazione, le problematiche socio-occupazionali, le difficoltà della popolazione straniera, e delle problematiche legate al regime terapeutico.

Alla luce di tali considerazioni, i possibili interventi da proporre e attuare per migliorare gli ambiti emotivi e della qualità del sonno dei pazienti sono i seguenti: programmare il regime terapeutico non solo in base alla risposta della malattia alla terapia ma anche in base al benessere del paziente in ogni ambito, nei limiti del possibile e del ragionevole, e sempre nel miglior interesse del paziente. Cercare di fare educazione sull'igiene del sonno in modo capillare e valutare periodicamente la qualità del sonno del paziente nel tempo al fine di attuare i più appropriati provvedimenti. Ampliamento dell'assistenza psicologica ai pazienti più fragili mentalmente, in particolare stranieri e persone che vivono da sole o isolate da una rete sociale di supporto, fondamentale sia per il benessere del soggetto che per la massimizzazione delle probabilità di successo della terapia. Creare gruppi di auto-aiuto (composti da persone che condividono la medesima condizione patologica),

In conclusione, è auspicabile continuare lo studio su un campione più ampio di pazienti al fine di confermare i risultati finora ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* dicembre 2013;11(12):877–83.
2. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV. *Cell.* 2020 Oct 15;183(2):550.
3. Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [Internet]. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
4. Surveillance report 28 Nov 2019 Publication series: HIV/AIDS Surveillance in Europe: HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 - 2018 data.
5. Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 31 marzo 2008. Istituzione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. 2008;
6. Notiziario dell'Iss (Volume 32 - Numero 10 2019) – Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018 [Internet]. Available at: http://old.iss.it/binary/publ/cont/AGGIORNAMENTO_HIV_2018.pdf
7. Decreto Ministeriale 28 novembre 1986. Inserimento nell'elenco delle malattie infettive e diffuse sottoposte a notifica obbligatoria, dell'AIDS (SIDA), della rosolia congenita, del tetano neonatale e delle forme di epatite distinte in base alla loro eti. 1986;1986:1986.
8. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. :10.
9. Ferguson MR, Rojo DR, von Lindern JJ, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. *Clin Lab Med.* settembre 2002;22(3):611–35.
10. Zaitseva M, Peden K, Golding H. HIV coreceptors: role of structure, posttranslational modifications, and internalization in viral-cell fusion and as targets for entry inhibitors. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* luglio 2003;1614(1):51–61.
11. Hu W-S, Hughes SH. HIV-1 Reverse Transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 ottobre 2012;2(10):a006882–a006882.
12. Vega Y, Delgado E, de la Barrera J, Carrera C, Zaballos Á, Cuesta I, et al. Sequence Analysis of In Vivo-Expressed HIV-1 Spliced RNAs Reveals the Usage of New and Unusual Splice Sites by Viruses of Different Subtypes. Buratti E, curatore. *PLOS ONE.* 29 giugno 2016;11(6):e0158525.
13. Chen B. HIV Capsid Assembly, Mechanism, and Structure. *Biochemistry.* 10 maggio 2016;55(18):2539–52.

14. Sundquist WI, Krausslich H-G. HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 luglio 2012;2(7):a006924–a006924.
15. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet.* luglio 2014;384(9939):258–71.
16. Megens S, Laethem KV. HIV-1 genetic variation and drug resistance development. *Expert Rev Anti Infect Ther.* novembre 2013;11(11):1159–78.
17. Malik O, Khamis H, Rudnizky S, Kaplan A. The mechano-chemistry of a monomeric reverse transcriptase. *Nucleic Acids Res.* 15 dicembre 2017;45(22):12954–62.
18. Ministero della Salute. Come si trasmette il virus HIV [Internet]. Available at: <http://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=5210&area=aid&s&menu=conoscere>
19. Epicentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Infezione da HIV e AIDS: vie di trasmissione [Internet]. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/aids/trasmissione>
20. Società italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Conoscere per curarsi [Internet]. Available at: <http://www.simit.org/medias/297-conoscerepercurarsiitaliano.pdf>
21. Dennis H. Osmond, PhD, University of California San Francisco. Epidemiology of Disease Progression in HIV. maggio 1998;
22. Khanlou H1, Salmon-Ceron D, Sicard D. Characteristics of rapid progressors in HIV infection. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(2):163-6.;
23. Dyer WB1, Zaunders JJ, Yuan FF, Wang B, Learmont JC, Geczy AF, Saksena NK, McPhee DA, Gorry PR, Sullivan JS. Mechanisms of HIV non-progression; robust and sustained CD4+ T-cell proliferative responses to p24 antigen correlate with control of viraemia and lack of disease progression after long-term transfusion-acquired HIV-1 infection. *Retrovirology.* dicembre 2008;
24. Zeller JM1, McCain NL, Swanson B. HLA-B*57 versus HLA-B*81 in HIV-1 infection: slow and steady wins the race? febbraio 1996;
25. Praveen Kumar. Long term non-progressor (LTNP) HIV infection. 3 settembre 2013;
26. Heather A. Prentice,a Matthew A. Price,b,c Travis R. Porter,a Emmanuel Cormier,d,1 Michael J. Mugavero,e Anatoli Kamali,f Etienne Karita,g Shabir Lakhi,h Eduard J. Sanders,i,j Omu Anzala,k Pauli N. Amornkul,b Susan Allen,h,l Eric Hunter,m Richard A. Kaslow,a,2 Jill Gilmour,d and Jianming Tanga,e,3, for the IAVI Africa HIV Prevention Partnership. Dynamics of Viremia in Primary HIV-1 infection in Africans: Insights from Analyses of Host and Viral Correlates. 2014.
27. Robert F. Siliciano¹ and Warner C. Greene². HIV Latency. 1 settembre 2011;
28. Ljubojević Hadžavdić S1, Kovačević M, Skerlev M, Zekan Š. Genital Herpes Zoster as Possible Indicator of HIV Infection. dicembre 2018;

29. Sørensen A1, Jespersen S1,2, Katzenstein TL3, Medina C4, Té Dda S4, Correia FG4, Hviid CJ2, Laursen AL2, Wejse C1,2,5. Clinical presentation and opportunistic infections in HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dual seropositive patients in Guinea-Bissau. agosto 2016;
30. Huang YS1, Yang JJ2, Lee NY3,4, Chen GJ5, Ko WC3,4, Sun HY5, Hung CC5,6,7,8. Treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: a review. Expert Rev Anti Infect Ther. settembre 2017;
31. Kc R#1, Adhikari S#1, Bastola A2, Devkota L2, Bhandari P2, Ghimire P3, Adhikari B4, Rijal KR1, Banjara MR1, Ghimire P1. Opportunistic Respiratory Infections in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. HIV AIDS Auckl. dicembre 2019;
32. Albarillo F1,2,3, O'Keefe P4. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Curr Neurol Neurosci Rep. gennaio 2016;
33. Whiteside A1,2, Wilson D3. Health and AIDS in 2019 and beyond. Afr J AIDS Res. dicembre 2018;
34. Lauren P Courtney 1, Norman Goco 2, John Woja 3, Tonya Farris 1, Chris Cummiskey 1, Emily Smith 1, Lia Makuach 3, Helen M Chun 4. HIV Prevalence and Behavioral Risk Factors in the Sudan People's Liberation Army: Data From South Sudan. 2017.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and migrants: Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia (2018 progress report). Monit Implement Dublin Declar. 20 febbraio 2020;
36. Reviewed by Ronald Valdiserri, Eve Mokotoff, David Holtgrave, and Eli Rosenberg H Irene Hall, PhD,corresponding author1 Ruiguang Song, PhD,1 Tian Tang, MS,2 Qian An, PhD,1 Joseph Prejean, PhD,1 Patricia Dietz, DrPH,1 Angela L Hernandez, MD,1 Timothy Green, PhD,1 Norma Harris, PhD,1 Eugene McCray, MD,1 and Jonathan Mermin, MD1. HIV Trends in the United States: Diagnoses and Estimated Incidence. JMIR Public Health Surveill. marzo 2017;
37. Dita Broz, Cyprian Wejnert, Huong T Pham, Elizabeth DiNenno, James D Heffelfinger, Melissa Cribbin, Nevin Krishna, Eyasu H Teshale, Gabriela Paz-Bailey, National HIV Behavioral Surveillance System Study Group. HIV Infection and Risk, Prevention, and Testing Behaviors Among Injecting Drug Users -- National HIV Behavioral Surveillance System, 20 U.S. Cities, 2009. MMWR Surveill Summ. 4 luglio 2014;
38. Legislazione su HIV/AIDS - Istituto Superiore di Sanità [Internet]. Available at: <http://old.iss.it/ccoa/index.php?lang=1&id=13&tipo=6>
39. Istituto superiore di sanità. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica.
40. Elizabeth O Mitchell 1, Greg Stewart 2, Olivier Bajzik 3, Mathieu Ferret 4, Christopher Bentsen 3, M Kathleen Shriver 3. Performance Comparison of the 4th Generation Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA on the EVOLIS™ Automated System Versus Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo, Ortho Anti-HIV 1+2 EIA on Vitros ECI and Siemens HIV-1/O/2 Enhanced on Advia Centaur. 2013.

41. Lucía Chacón 1, María Luisa Mateos 2, África Holguín 3. Relevance of Cutoff on a 4th Generation ELISA Performance in the False Positive Rate During HIV Diagnostic in a Low HIV Prevalence Setting. *J Clin Virol.* luglio 2017;
42. Amcli | Associazione Microbiologi Clinici Italiani. INFEZIONI DA HIV: revisione del percorso diagnostico presentata al XLIII CONGRESSO NAZIONALE AMCLI – Rimini, 4-7 NOVEMBRE 2014 [Internet]. Available at: <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/09/Rev3pdHIV2014conrighenumerate.pdf>
43. Rabia Can Sarınoğlu 1, İmran Sağlık 2, Derya Mutlu 3, Gözde Öngüt 3, Dilara İnan 4, Dilek Çolak 3. [Evaluation of Enzyme Immunoassay (EIA), Immunoblot and HIV RNA Polymerase Chain Reaction Test Results in the Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection]. *Mikrobiyol Bul.* ottobre 2019;
44. Ameena Goga. Birth HIV Testing and Paediatric Treatment Programmes. *Lancet HIV.* dicembre 2018;
45. V Habiyambere 1, B Dongmo Nguimfack 1, L Vojnov 1, N Ford 1, J Stover 2, L Hasek 3, P Maggiore 3, D Low-Beer 1, M Pérez González 1, D Edgil 4, J Williams 5, J Kuritsky 4, S Hargreaves 6, T NeSmith 5. Forecasting the Global Demand for HIV Monitoring and Diagnostic Tests: A 2016-2021 Analysis. *PLoS One.* 19 settembre 2018;
46. Christopher D. Pilcher ,Brian Louie,Shelley Facente,Sheila Keating,John Hackett Jr,Ana Vallari,Chris Hall,Teri Dowling,Michael P. Busch,Jeffrey D. Klausner,Frederick M. Hecht,Sally Liska,Mark W. Pandor. Performance of Rapid Point-of-Care and Laboratory Tests for Acute and Established HIV Infection in San Francisco. 12 dicembre 2013;
47. Istituto superiore della sanità [Internet]. Available at: <https://www.issalute.it/index.php/saluteaz-saz/t/688-test-hiv#bibliografia>
48. Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* marzo 2018;1.
49. Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. *Antiviral Res.* luglio 2018;155:76–88.
50. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(13):921-929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738050>.
51. Yombi JC, Mertes H. Treatment as Prevention for HIV Infection: Current Data, Challenges, and Global Perspectives. *Aids Rev.* 30 gennaio 2019;20(3):1199.
52. Katusiime C, Ocamo P, Kambugu A. Basis of selection of first and second line highly active antiretroviral therapy for hiv/aids on genetic barrier to resistance: a literature review. *Afr Health Sci.* 3 settembre 2014;14(3):679.
53. Linee Guida Italiane sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 redatte dal Ministero della Salute.

54. Bolijn R, Op de Coul ELM, van Sighem A, Blok WL, Kretzschmar ME, Heijne JCM. Comparing viral load metrics and evaluating their use for HIV surveillance. *J Infect.* agosto 2017;75(2):169–78.
55. Pham MD, Romero L, Parnell B, Anderson DA, Crowe SM, Luchters S. Feasibility of antiretroviral treatment monitoring in the era of decentralized HIV care: a systematic review. *AIDS Res Ther.* dicembre 2017;14(1):3.
56. Antinori A, Biagio AD, Marcotullio S, Sarmati L, Andreoni M, Angarano G, et al. Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. :9.
57. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017.
58. Chesney M. Adherence to HAART Regimens. *AIDS Patient Care STDs.* 2003;17(4):169–77.
59. Robbins RN, Spector AY, Mellins CA, Remien RH. Optimizing ART Adherence: Update for HIV Treatment and Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep.* dicembre 2014;11(4):423–33.
60. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet.* giugno 2019;393(10189):2428–38.
61. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. :40.
62. Gauchet A, Tarquinio C, Fischer G. Psychosocial predictors of medication adherence among persons living with HIV. *Int J Behav Med.* settembre 2007;14(3):141–50.
63. World Health Organization 2003. Adherence to long term therapies: Evidence for action. 2003.
64. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health.* gennaio 2008;11(1):44–7.
65. Bangsberg DR et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS,* 2000,14:357-366.
66. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *American Journal of Medicine,* 1997,102:43-49.
67. Kay ES, Batey DS, Mugavero MJ. The HIV treatment cascade and care continuum: Updates, goals, and recommendations for the future. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1):1-7. doi:10.1186/s12981-016-0120-0.
68. Wong NS, Mao J, Cheng W, Tang W, Cohen MS, Tucker JD, et al. HIV Linkage to Care and Retention in Care Rate Among MSM in Guangzhou, China. *AIDS Behav.* marzo 2018;22(3):701–10.
69. Mugavero MJ, Lin H, Willig JH, Andrew O, Ulett KB, Routman JS, et al. NIH Public Access. *Clin Infect Dis.* 2009;48(2):248–56.

70. Bhatia R, Giordano TP. Persons Newly Diagnosed with HIV Infection are at High Risk for Depression and Poor Linkage to Care: Results from the Steps Study. *AIDS Behav.* 2011;15(6):1161–70.
71. Gardner LI, Metsch LR, Anderson-Mahoney P, Loughlin AM, del Rio C, Strathdee S, et al. Efficacy of a brief case management intervention to link recently diagnosed HIV-infected persons to care. *AIDS Lond Engl.* 2005;19(4):423–31.
72. Geng EH, Nash D, Kambugu A, Zhang Y, Braitstein P, Christopoulos KA, et al. Retention in Care among HIV-Infected Patients in Resource-Limited Settings: Emerging Insights and New Directions. *Curr HIV/AIDS Rep.* novembre 2010;7(4):234–44.
73. Mugavero MJ. The state of engagement in HIV care in the United States: from cascade to continuum to control. *Clin Infect Dis* 2013.
74. Das. Decreases in Community Viral Load Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco. *PLoS ONE* 2010.
75. Gardner. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2011.
76. Rebeiro. Retention among North American HIV-infected persons in clinical care, 2000- 2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013.
77. Helleberg. Retention in a public healthcare system with free access to treatment: a Danish nationwide HIV cohort study. *AIDS* 2012.
78. Girardi E. Innovative tools and methods of HIV prevention. Italian Conference on AIDS and Retrovirus. Roma 25-27 maggio 2014.
79. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research D J Buysse 1, C F Reynolds 3rd, T H Monk, S R Berman, D J Kupfer Maggio 1989
80. The Hospital Anxiety And Depression Scale R Philip Snaith 2003