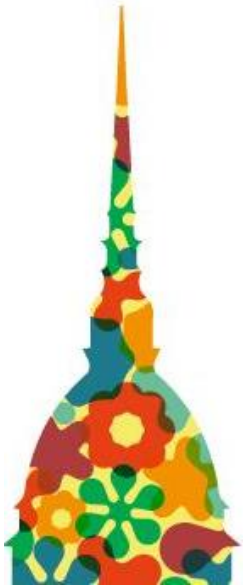
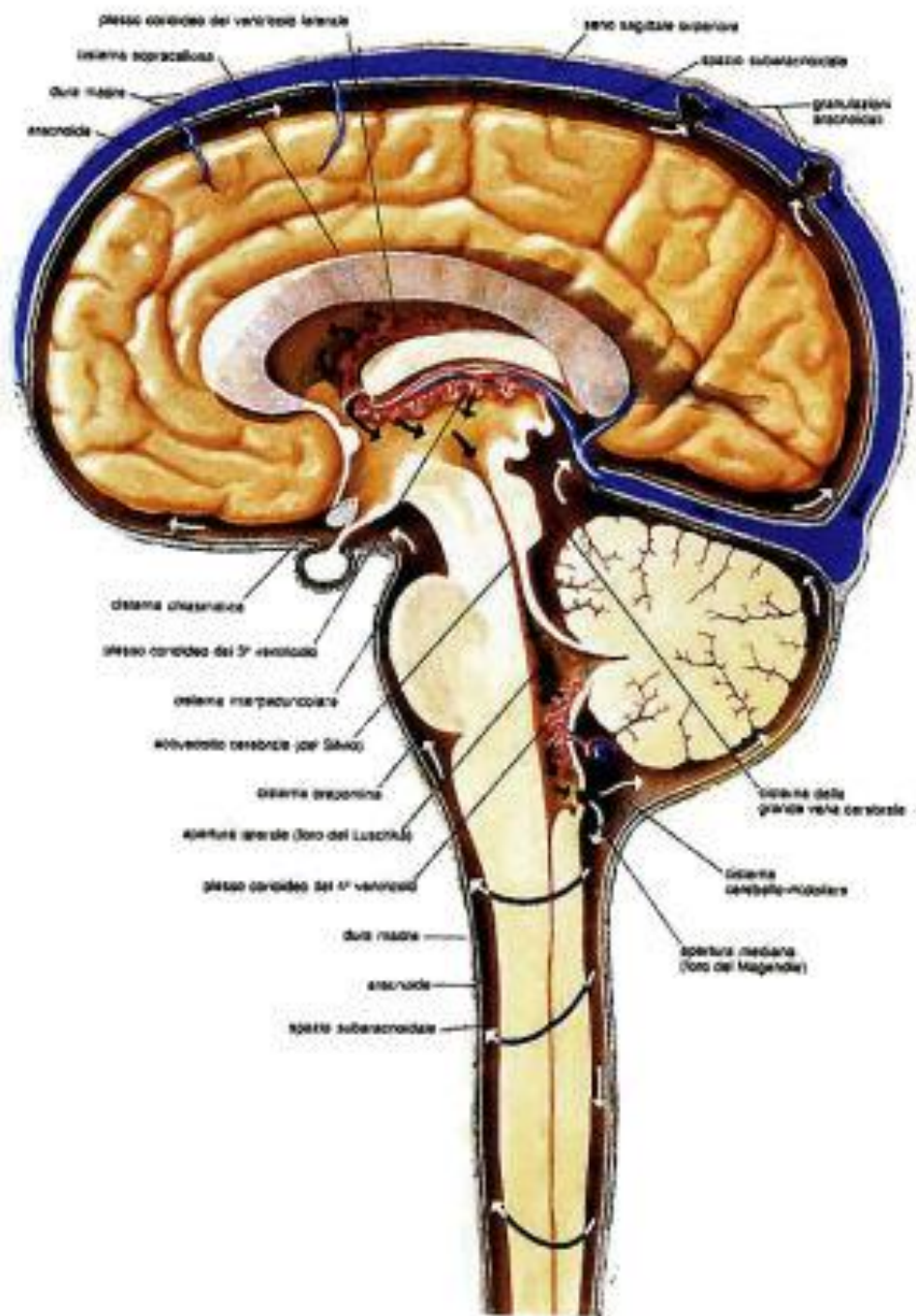
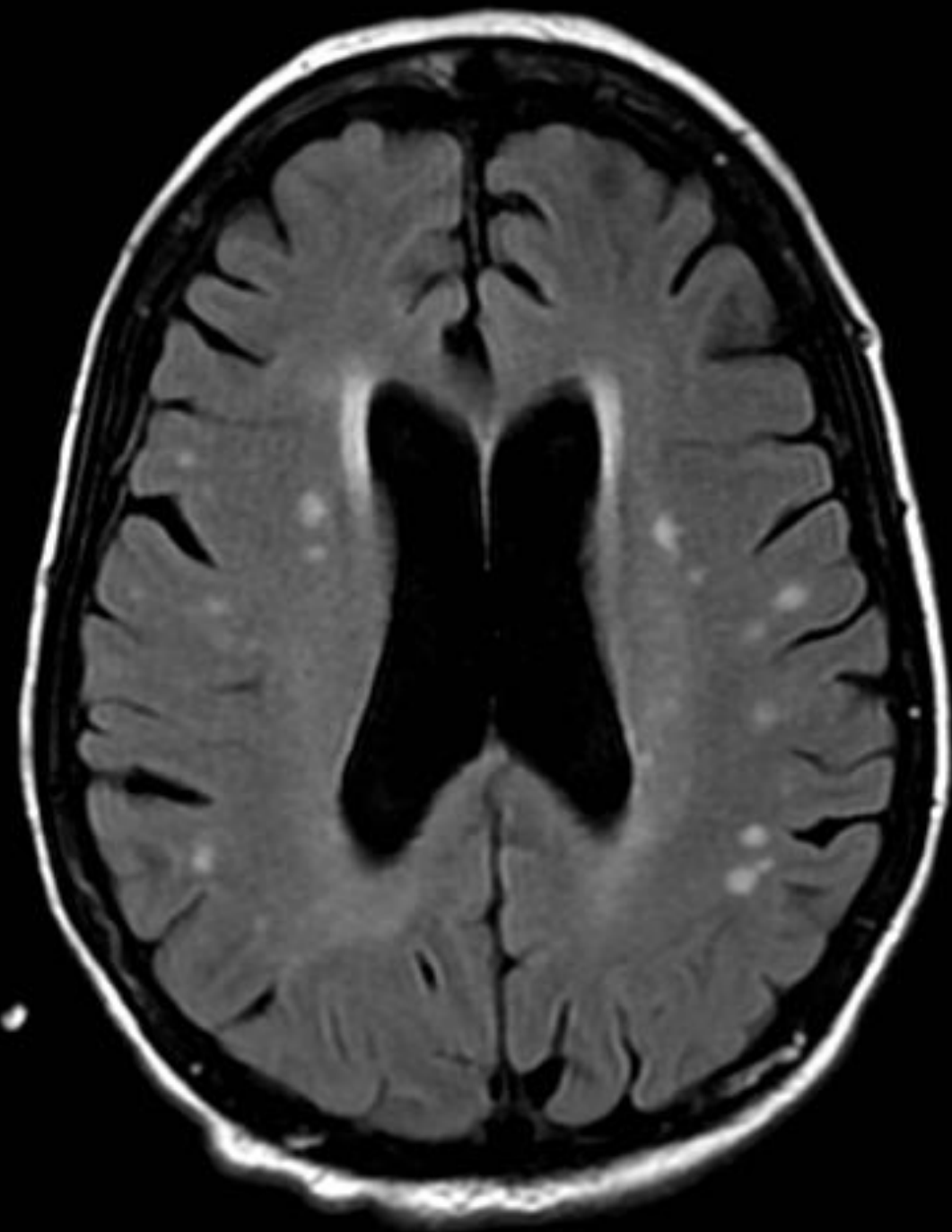


I Disturbi Neurocognitivi Associati all'infezione da HIV



Andrea Calcagno
University of Torino, Italy





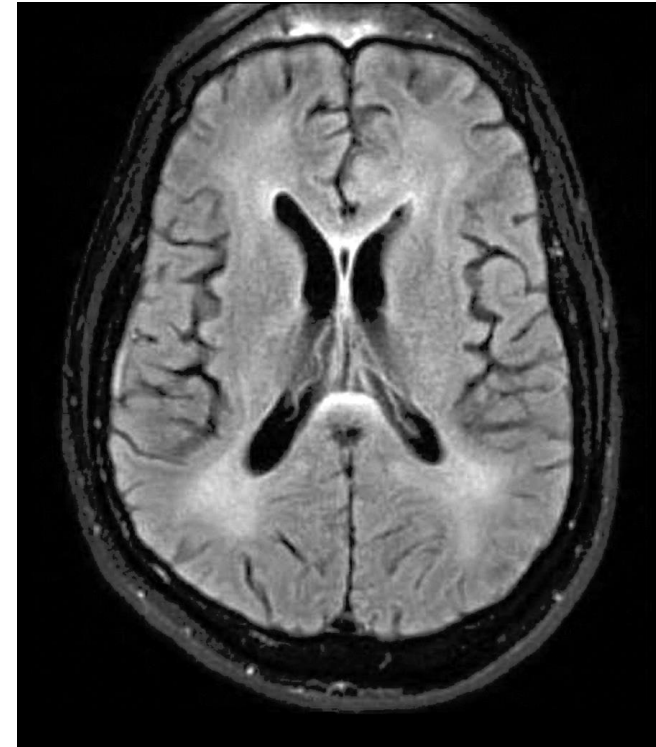
Storia del fenomeno

- In assenza di terapia una proporzione rilevante di pazienti HIV+ presentava sintomi (e RMN) compatibili con una diagnosi di demenza (10-40%)
- Con l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) la demenza è oggi un evento raro (<2%) mentre risultano frequenti forme lievi di alterazioni neurocognitive (18-40%)

Ma ricevere una diagnosi di disturbo cognitivo significa che ho o avrò una demenza?

HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)

1. Alterazione acquisita delle funzioni cognitive che coinvolga almeno due domini;
2. I disturbi cognitivi producono una interferenza con le attività quotidiane (lavoro, vita in casa, attività sociali);
3. Assenza di “delirium” (non alterazione dello stato di coscienza);
4. Assenza di una pre-esistente spiegazione alternativa dei disturbi



*La diagnosi deve essere posta in un esame clinico/neuropsicologico in assenza di depressione non trattata e almeno 1 mese dopo la fine del consumo di sostanze psicotrope

Diagnosi e stadiazione di HAND

	Nessuna causa alternativa	DEFICIT IN 2 AREE COGNITIVE	Alterazione nelle attività quotidiane
ANI Asintom	V	V	NO
MND Moderato	V	V	Lieve
HAD Demenza	V	V	Grave

**ATTIVITÀ STRUMENTALI
DELLA VITA QUOTIDIANA (IADL)**
(Lawton M.P. e Brody E.M., Gerontologist, 9:179-186, 1969)

DATI ASSISTITO

Cognome _____
Nome _____
Data di nascita _____
Cod. fiscale _____

Capacità di usare il telefono	
[1] Usa il telefono di propria iniziativa	1
[2] Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
[3] Risponde ma non è capace di comporre il numero	1
[4] Non risponde al telefono	0
Non applicabile	NA
Fare Acquisti	
[1] Fa tutte le proprie spese senza aiuto	1
[2] Fa piccoli acquisti senza aiuto	0
[3] Ha bisogno di essere accompagnato	0
[4] Completamente incapace di fare acquisti	0
Non applicabile	NA
Preparazione del cibo	
[1] Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati	1
[2] Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti	0
[3] Scalda o serve pasti preparati oppure prepara cibi ma non mantiene una dieta adeguata	0
[4] Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
Non applicabile	NA
Governo della casa	
[1] Mantiene la casa da solo o con occasionale assistenza (per esempio aiuto per i lavori pesanti)	1
[2] Esegue compiti quotidiani leggeri ma non mantiene un accettabile livello di pulizia della casa	1
[3] Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	0
[4] Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
Non applicabile	NA
Biancheria	
[1] Fa il bucato personalmente e completamente	1
[2] Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
[3] Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
Non applicabile	NA
Mezzi di trasporto	
[1] Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
[2] Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
[3] Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
[4] Può spostarsi solo con taxi o auto e con assistenza	0
[5] Non si sposta per niente	0
Non applicabile	NA
Responsabilità nell'uso dei farmaci	
[1] Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
[2] Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
[3] Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
Non applicabile	NA
Capacità di maneggiare il denaro	
[1] Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
[2] È in grado di fare piccoli acquisti	1
[3] È incapace di maneggiare i soldi	0
Non applicabile	NA

Totale funzioni conservate ____ /8 (se femmina)

Totale funzioni conservate ____ /5 (se maschio)

I.A.D.L.

Test NC completi

MEMORIA A BREVE TERMINE VERBALE E VISUOSPAZIALE e WORKING MEMORY

- Test di ripetizione seriale di parole bisillabiche (Spinnler e Tognoni, 1987)
- Test di Corsi (Spinnler e Tognoni, 1987)
- Digit span forward (Wechsler, 1945)
- Digit span backward (Wechsler, 1945)

MEMORIA A LUNGO TERMINE VISIVO-VERBALE Uditivo-Verbale e VISUOSPAZIALE

- Free and Cue Selective Reminding Test (Frasson P. et al., 2011)
- Figura di Rey – rievocazione differita (Cafarra et al., 2002)
- Test di memoria di prosa (Spinnler e Tognoni, 1987)

FUNZIONI ATTENTIVE

- Test di Stroop (Cafarra P. et al., 2002)

VELOCITA' DI ELABORAZIONE DELLE INFORMAZIONI

- Trail Making Test A (Giovagnoli A.R. et al., 1996)
- Digit Symbol Test (Orsini et al., 1987)

FUNZIONI ESECUTIVE

- Trail Making Test B (Giovagnoli A.R. et al., 1996)
- Frontal Assessment Battery (F.A.B.)(Dubois et al., 2000)
- Test di fluenza verbale (F,P,L) (Capitani e coll., 1986)

FUNZIONI VISUOSPAZIALI

- Test della Figura di Rey – copia (Cafarra et al., 2002)
- Clock Drawing test (Shulmann, 1986)

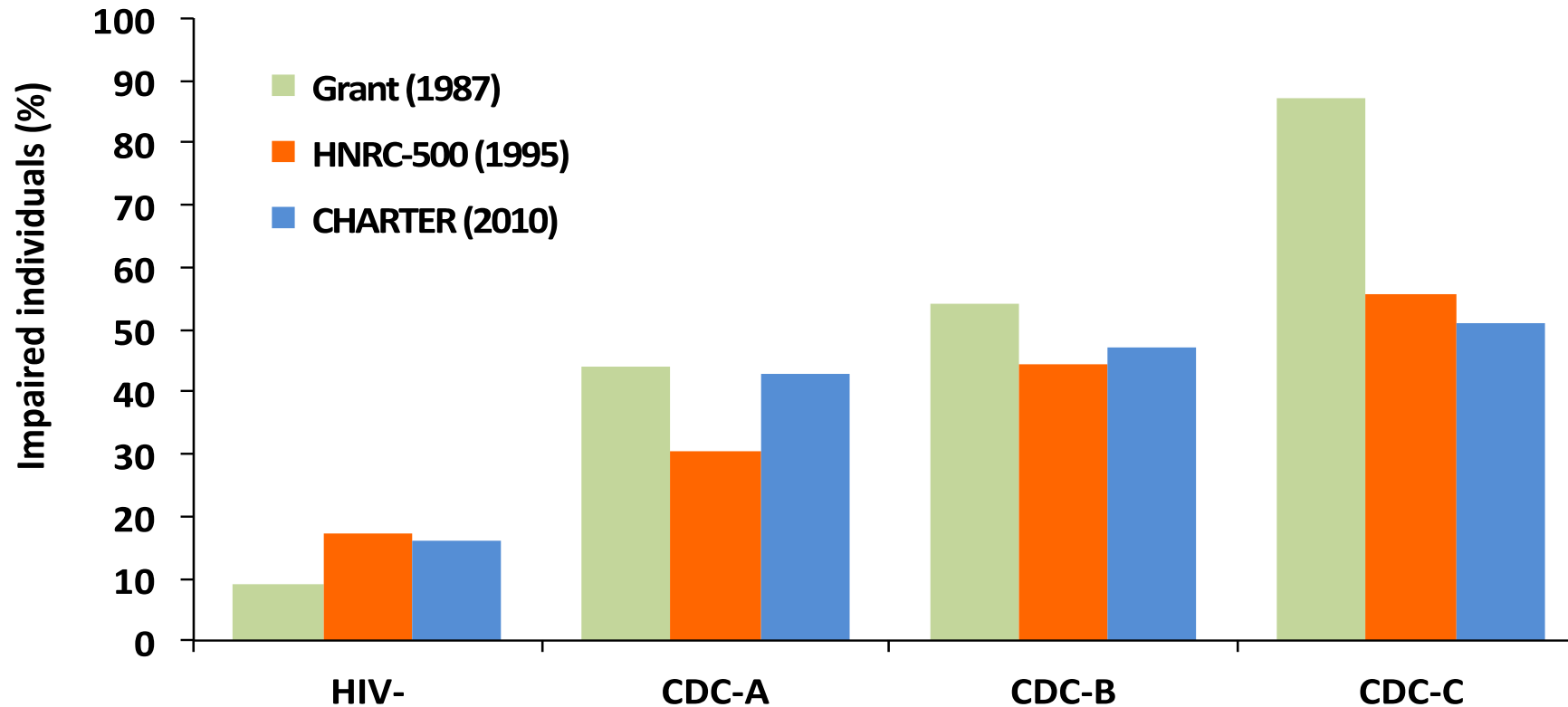
VELOCITÀ E CONTROLLO MOTORIO - COORDINAZIONE MANUALE

- Grooved Pegboard Test (Lafayette)

VALUTAZIONE COMPORTAMENTALE

- Beck Depression Scale II (BDI-II)
- Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

Prevalenza di HAND - US



Prevalenza di HAND - Europa

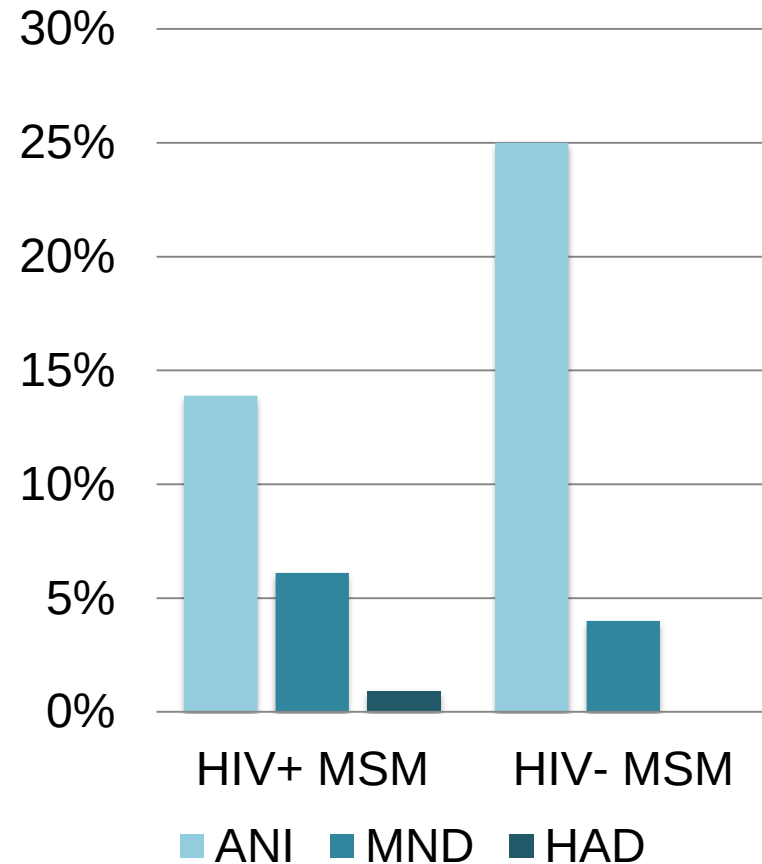
- cross-sectional
- 448 pazienti HIV+
- Londra, Copenhagen, Minsk, Roma
- NCI: come Z score normalizzato ≤ -1 in almeno 2 domini cognitivi (su 5)
- Età media di 45.8 aa; 84% maschi; 87% Caucasici; 56% Educ Univers.
- 550 CD4+/mm³; 89% in cART.

Prevalenza = 35%
5.8% con declino funzionale (IADL)

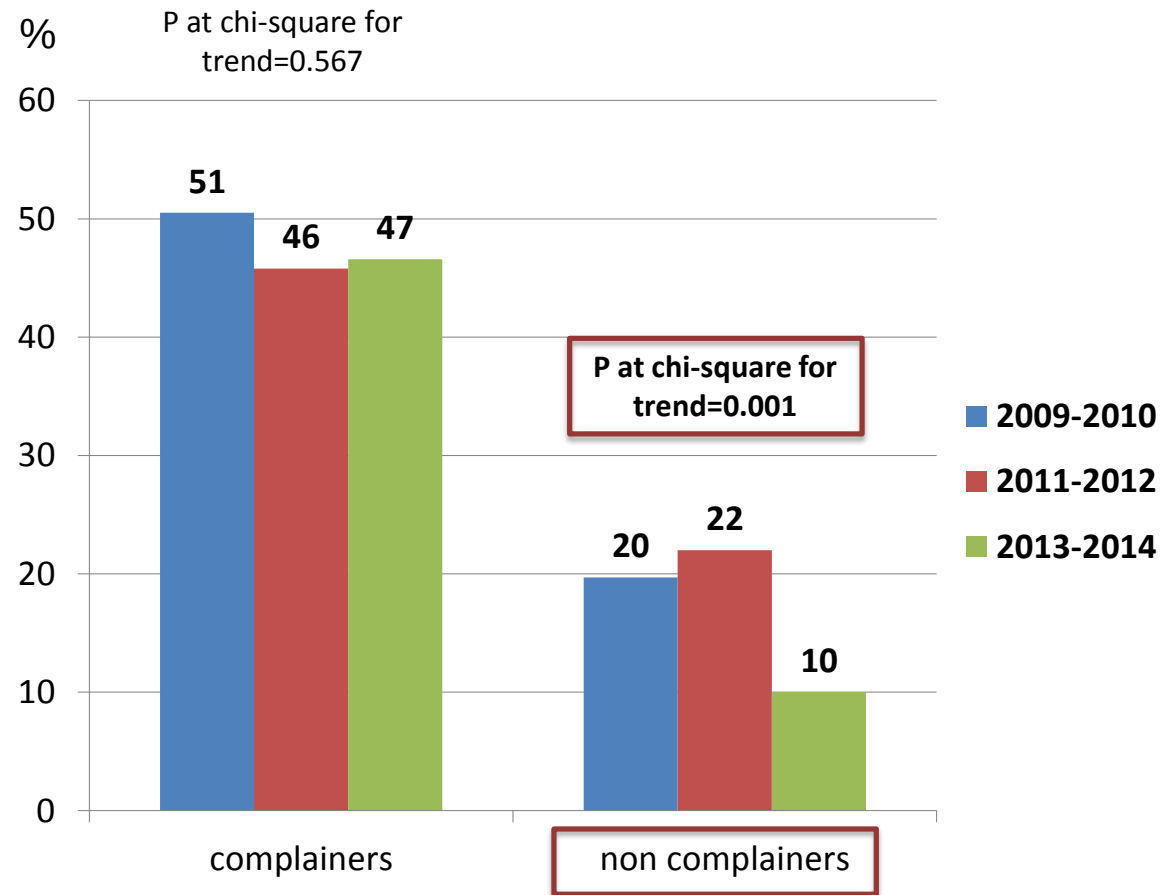
Variable	PR (CI), fully-adjusted ^b	P
Age, per +10 years	1.03 (0.87–1.21)	0.75
University education	0.72 (0.54–0.97)	0.028
Confounding condition	1.40 (1.03–1.90)	0.031
Contributing condition	1.00 (0.68–1.47)	0.99
Sexual orientation and gender		
MSM	1	
Heterosexual men	1.20 (0.83–1.73)	
Women (all)	0.86 (0.57–1.30)	0.23
Site		
London		
Rome	1.85 (1.31–2.62) ^c	<0.001
Copenhagen		
Minsk		
Non-white ethnicity	1.36 (0.95–1.97)	0.096
Migrant		
Can meet basic needs	0.71 (0.54–0.94)	0.017
Recent psychoactive drug use		
Lifetime IDU		
Problem drinking ^d	0.68 (0.46–1.00)	0.049
Depressive symptoms ^e		
None/minimal/mild	1	
Moderate	1.04 (0.66–1.64)	
Severe	1.53 (1.09–2.14)	0.049

Prevalenza di HAND - MSM

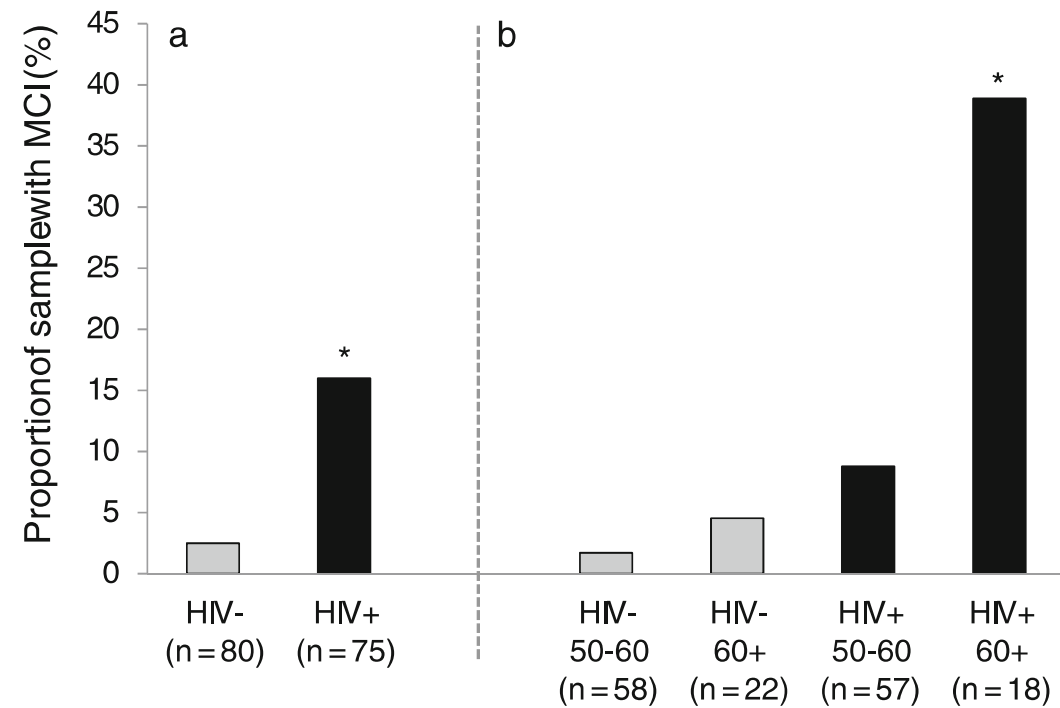
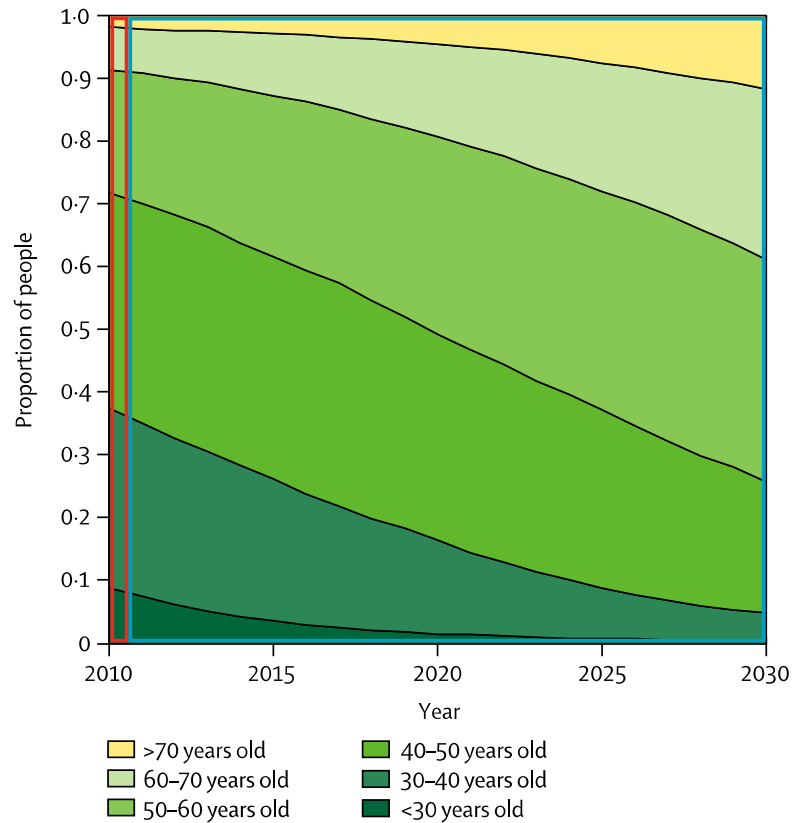
- 248 HIV+ e 45 HIV- MSM;
- In HIV+: età 45.9 aa, CD4+ 550 cells/mm³, 88% in cART;
- **Prevalenza di HAND del 21.0% in HIV+ MSM** (13.7% ANI, 6.5% MND e 0.8% HAD);
- Utilizzando il GDS (“global deficit score”) si osservava una prevalenza tra il 31.5 e il 40.3% (in base al numero di test utilizzati);



Prevalenza di HAND - Trend

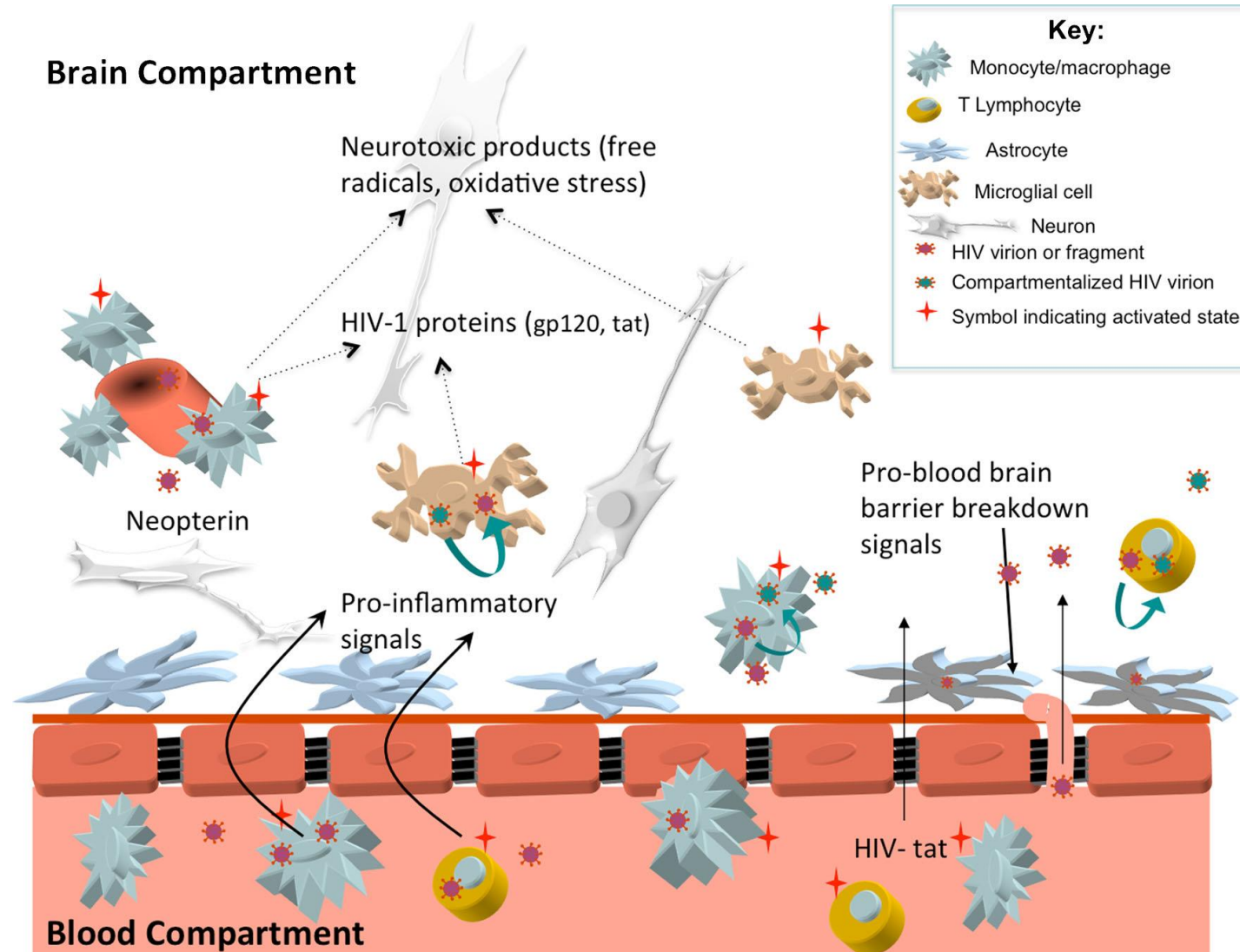


Prevalenza di HAND – Trend (2)



*test is significant at $\alpha = 0.05$

Ingresso e danno neuronale



HIV DNA Is Frequently Present within Pathologic Tissues Evaluated at Autopsy from Combined Antiretroviral Therapy-Treated Patients with Undetectable Viral Loads

Susanna L. Lamers,^a Rebecca Rose,^a Ekaterina Maidji,^b Melissa Agsalda-Garcia,^c David J. Nolan,^{a,d} Gary B. Fogel,^e Marco Salemi,^d Debra L. Garcia,^{f,g} Paige Bracci,^{f,g} William Yong,^{h,k} Deborah Commins,^j Jonathan Said,^{h,k} Negar Khanlou,^{h,k} Charles H. Hinkin,^{h,i} Miguel Valdes Sueiras,^{h,l} Glenn Mathisen,^h Suzanne Donovan,^h Bruce Shiramizu,^c Cheryl A. Stoddart,^b Michael S. McGrath,^{f,g} Elyse J. Singer^{h,l}

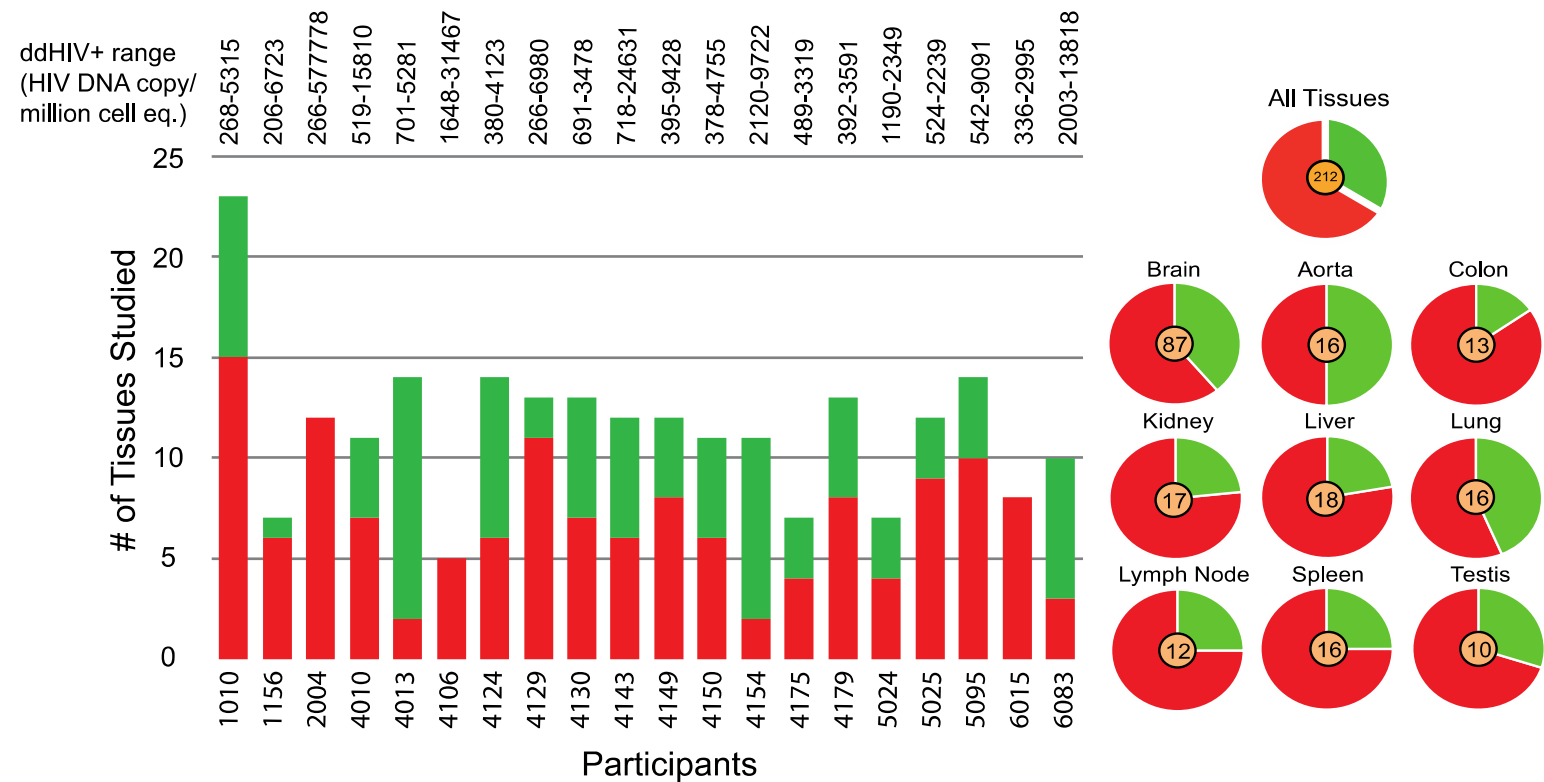
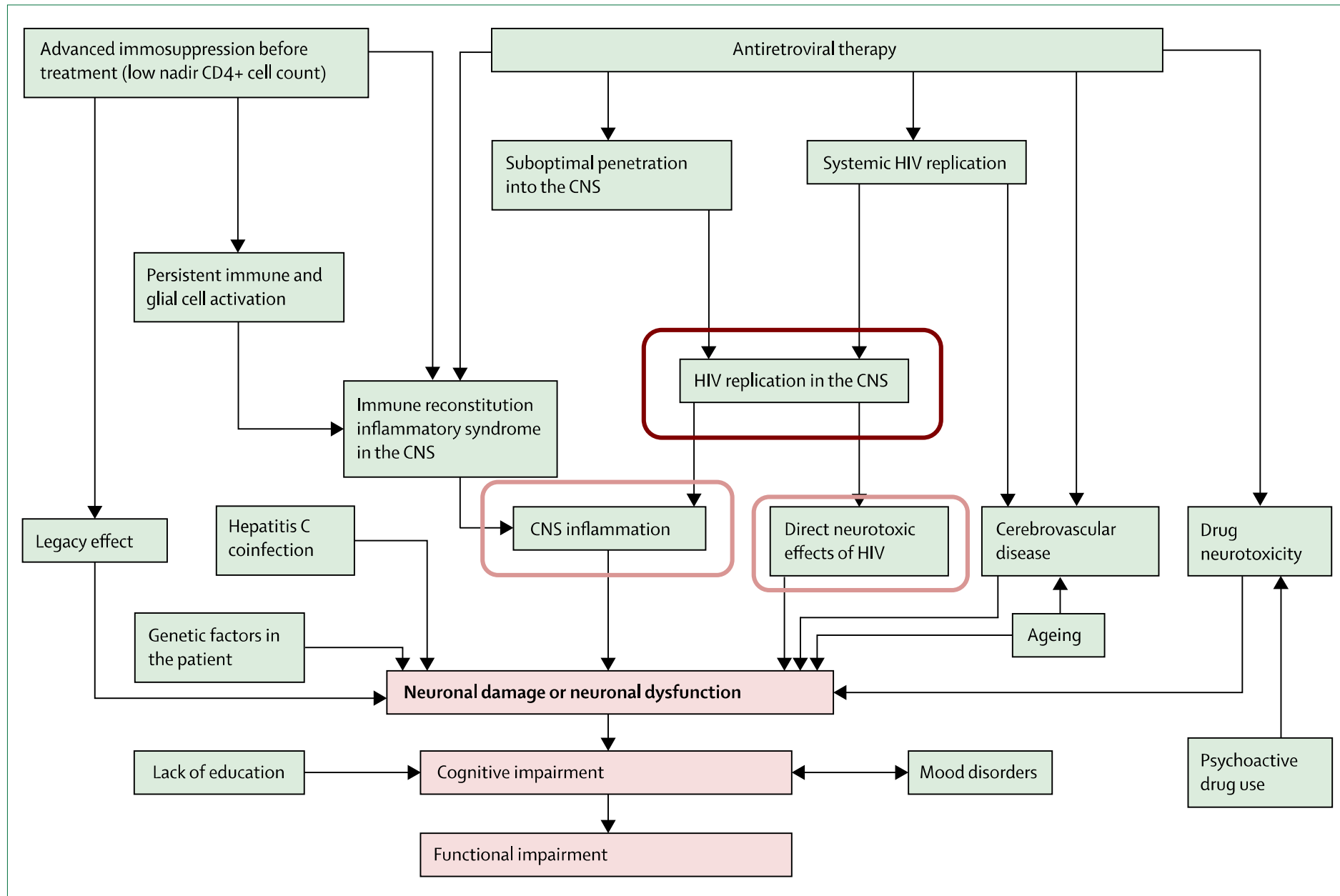


FIG 6 HIV positivity in cohort autopsy tissues. For each participant, the graph on the left shows the number of tissues assayed along with the number of HIV⁺ (red) and HIV⁻ (green) tissues identified. On the right, a pie chart is shown for each major tissue assayed for the presence of HIV in the cohort, with the total number of cohort tissues assayed shown in the center.



CSF escape

Sintomatico

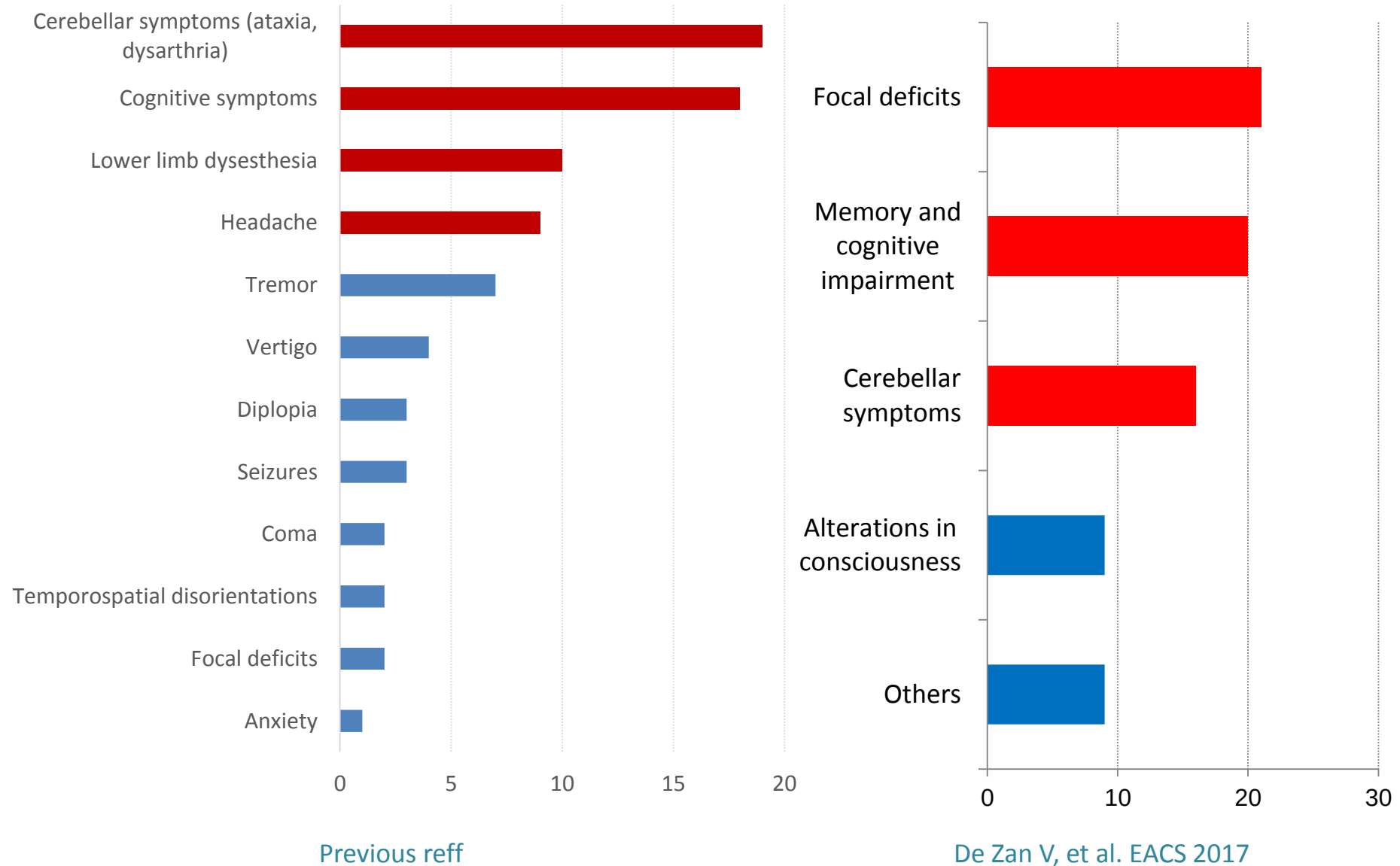
- 140 pazienti circa con sintomi neurologici acuti/subacuti
 - CSF HIV RNA >> plasma
 - Mutazioni di resistenza nel CSF
 - Risposta al cambio di terapia

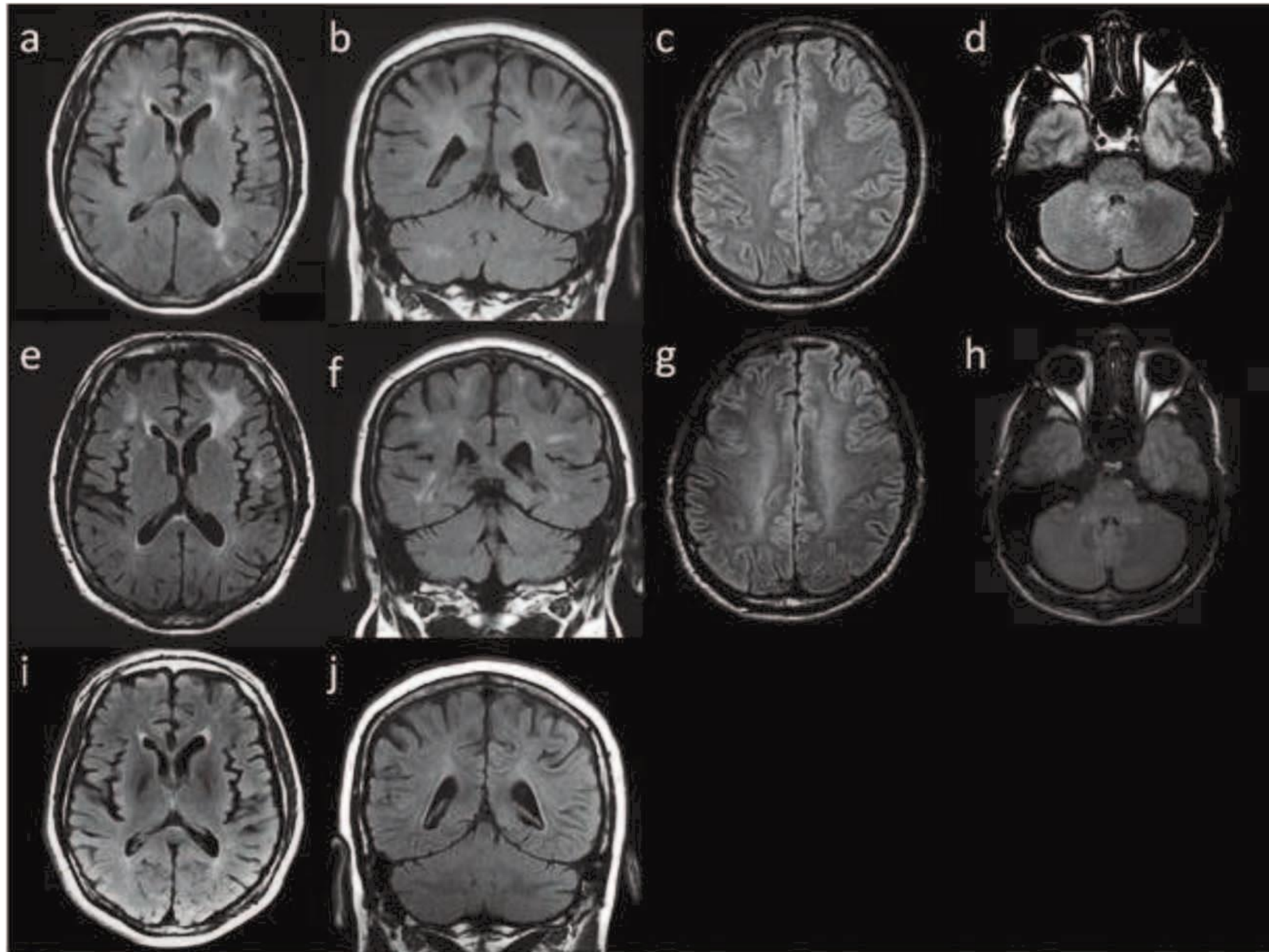
“Blip”

- 10% dei pazienti in HAART (0-28%)
 - nessun aumento in pazienti in mono/dual
 - nessuna evoluzione nel tempo (disturbi neurologici, fallimento liquorale)

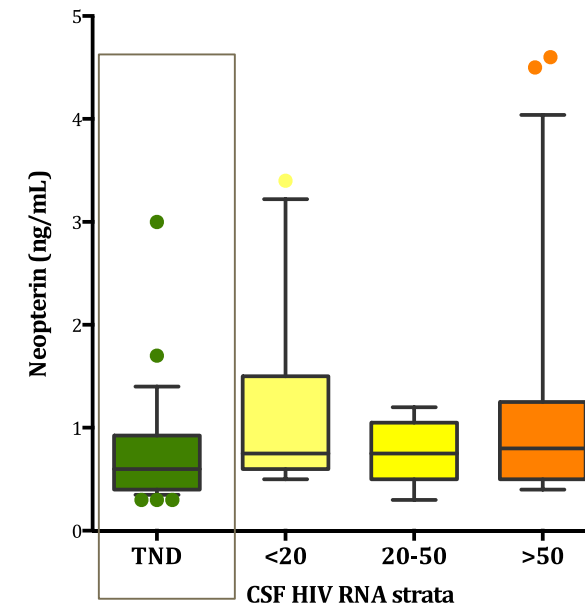
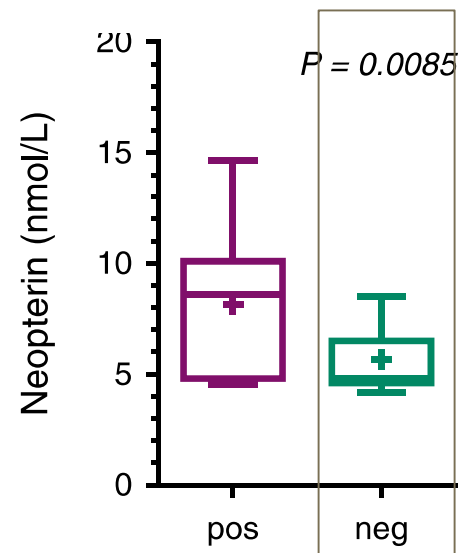
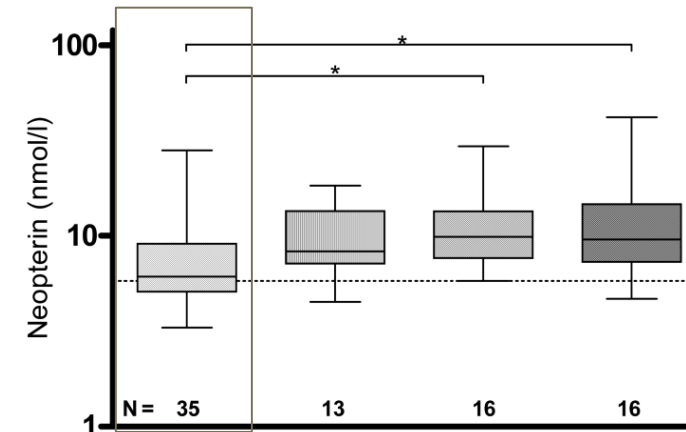
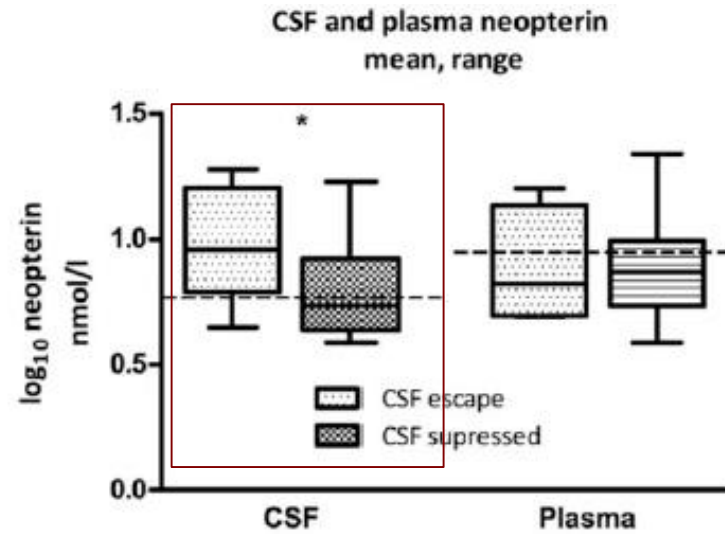
Neopterina inferiore (simile a soggetti HIV-negativi) se CSF HIV RNA *non rilevabile*

Symptoms

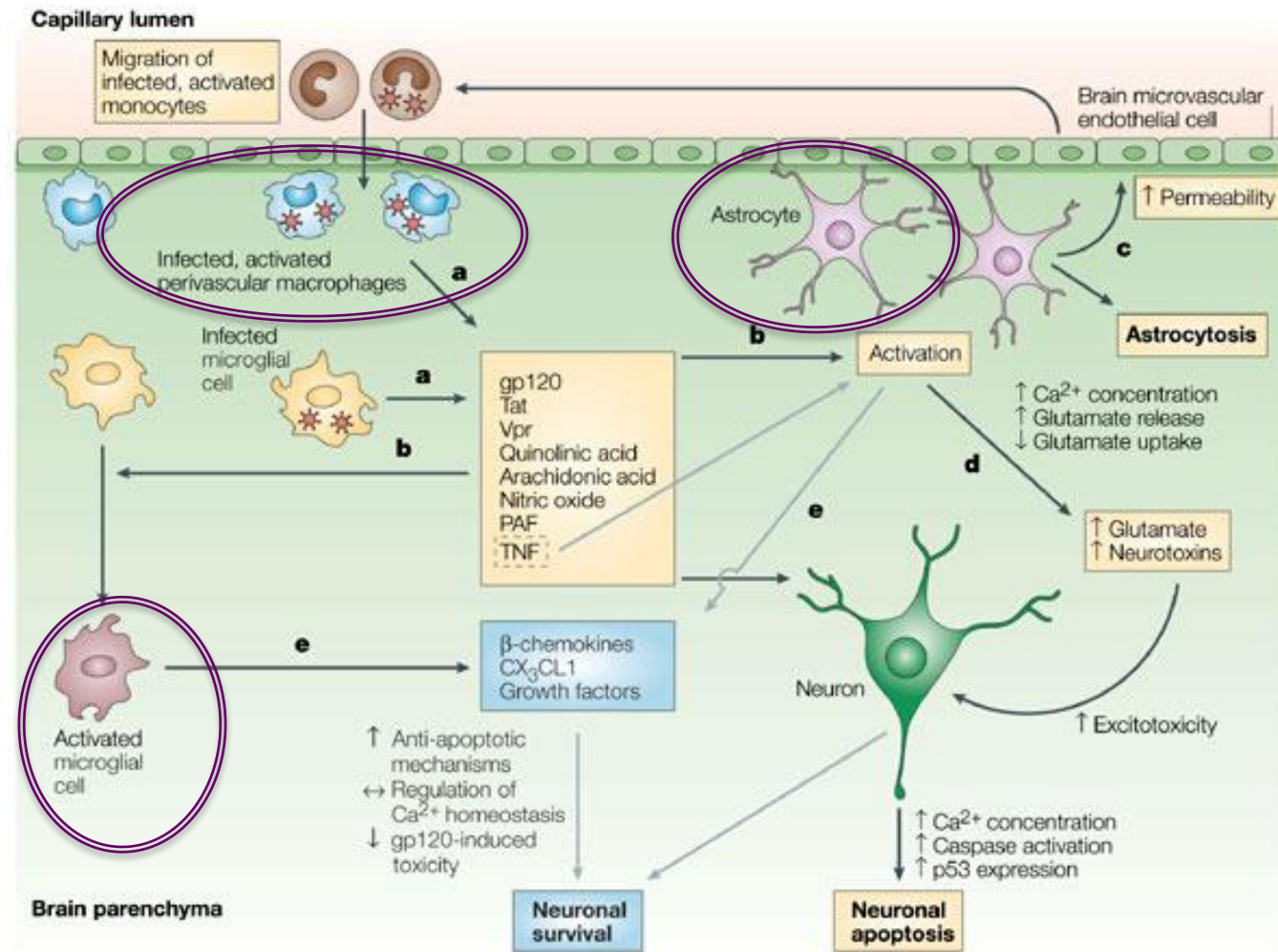




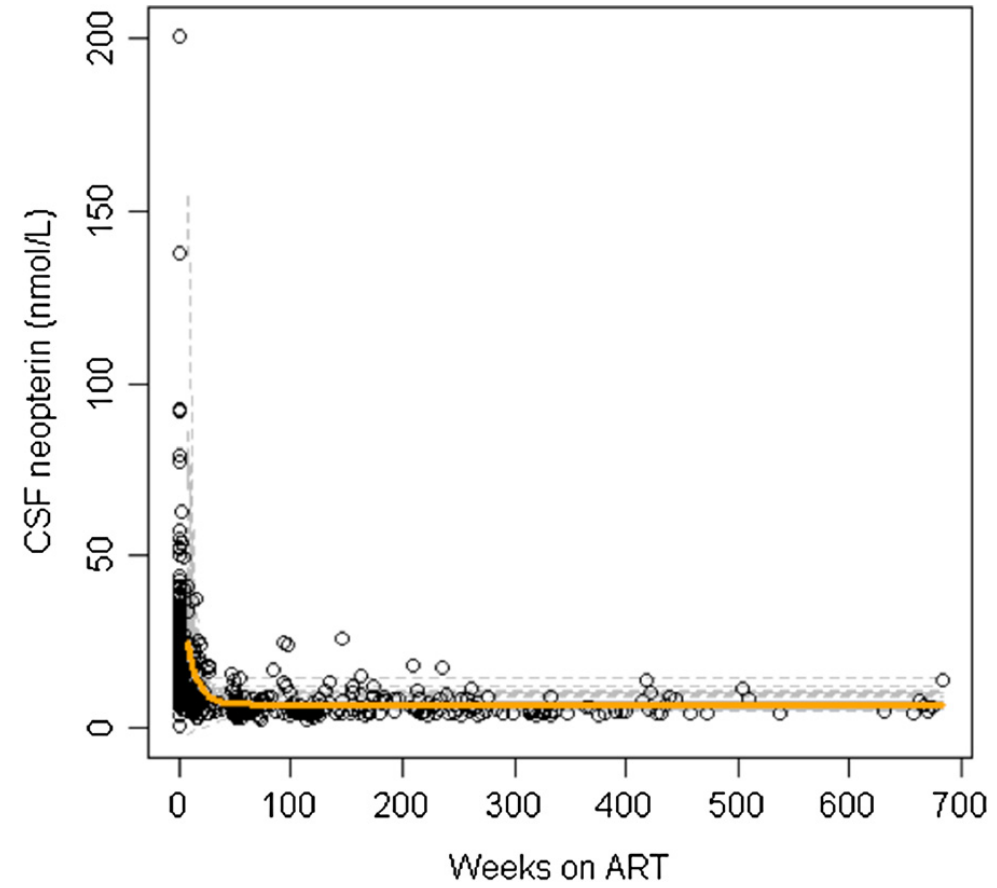
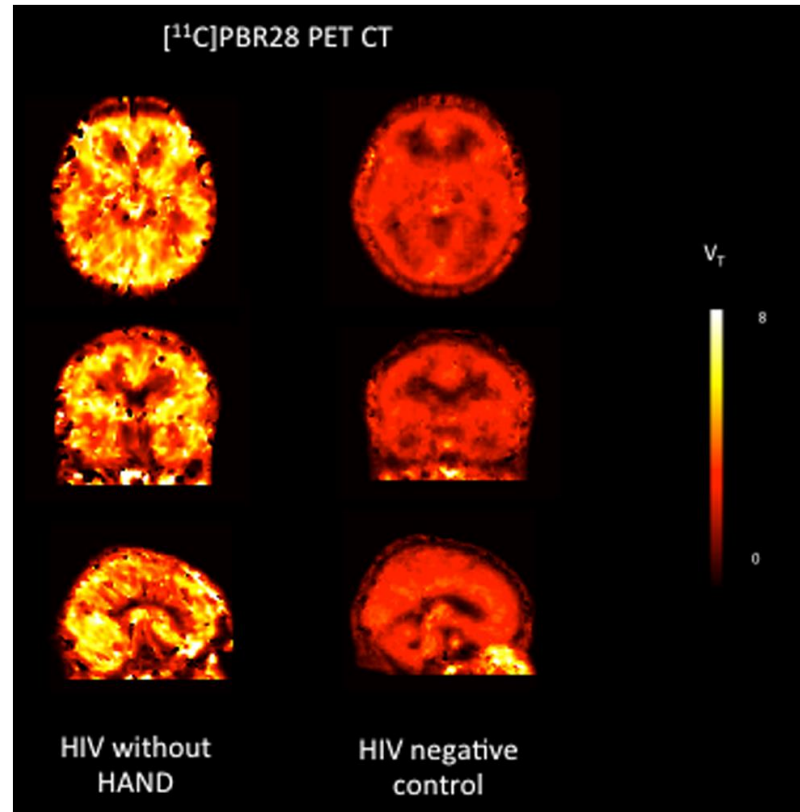
CSF HIV RNA e neopterin



Cellule SNC coinvolte



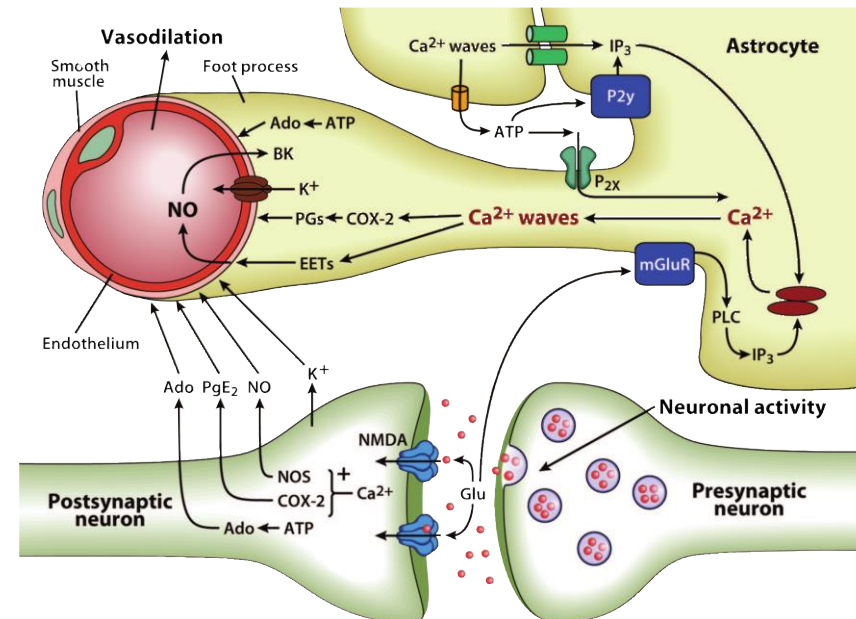
Attivazione della Microglia

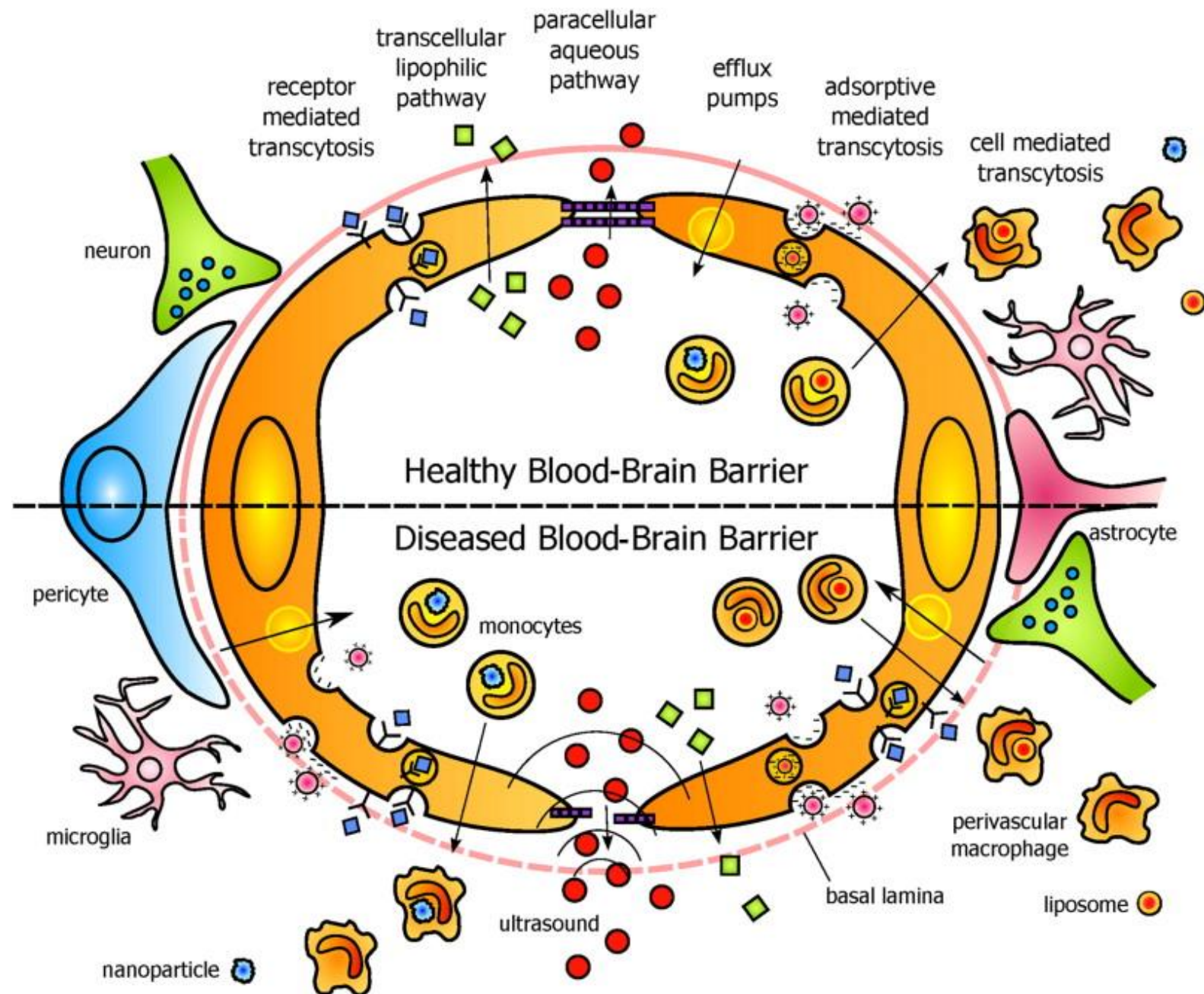


Astrocitosi

- Circa il 5% degli astrociti è infetto
- Infezione ristretta? non virioni maturi ma proteine
- Deficit nelle fluenze verbale associati con S100beta (marcatore di attivazione astrocitaria)

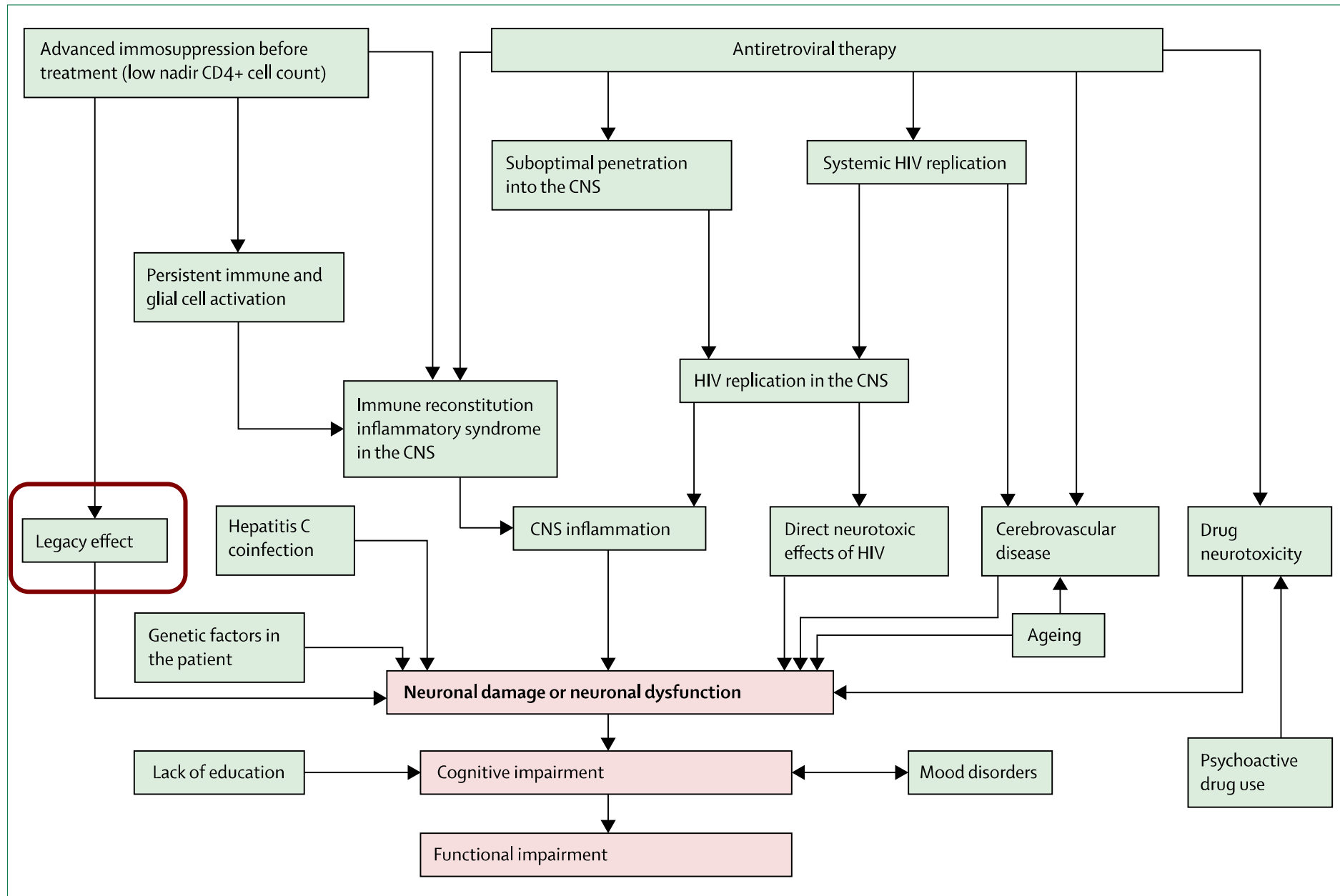
✧ Alterazione dell'unità
neurovascolare e
della barriera
ematoencefalica
(BEE)





Danno della BEE

- Un impairment nella BEE è stato osservato precocemente con una prevalenza del 2-22% in pazienti asintomatici e nel **100% dei pazienti con demenza**;
- Una BEE alterata **può persistere** nel tempo (20-30% dei pazienti), soprattutto in pazienti con nadir CD4 basso;
- Potenziale modello a “U”: una BEE poco e troppo permissiva è stata associata a outcome clinici sfavorevoli

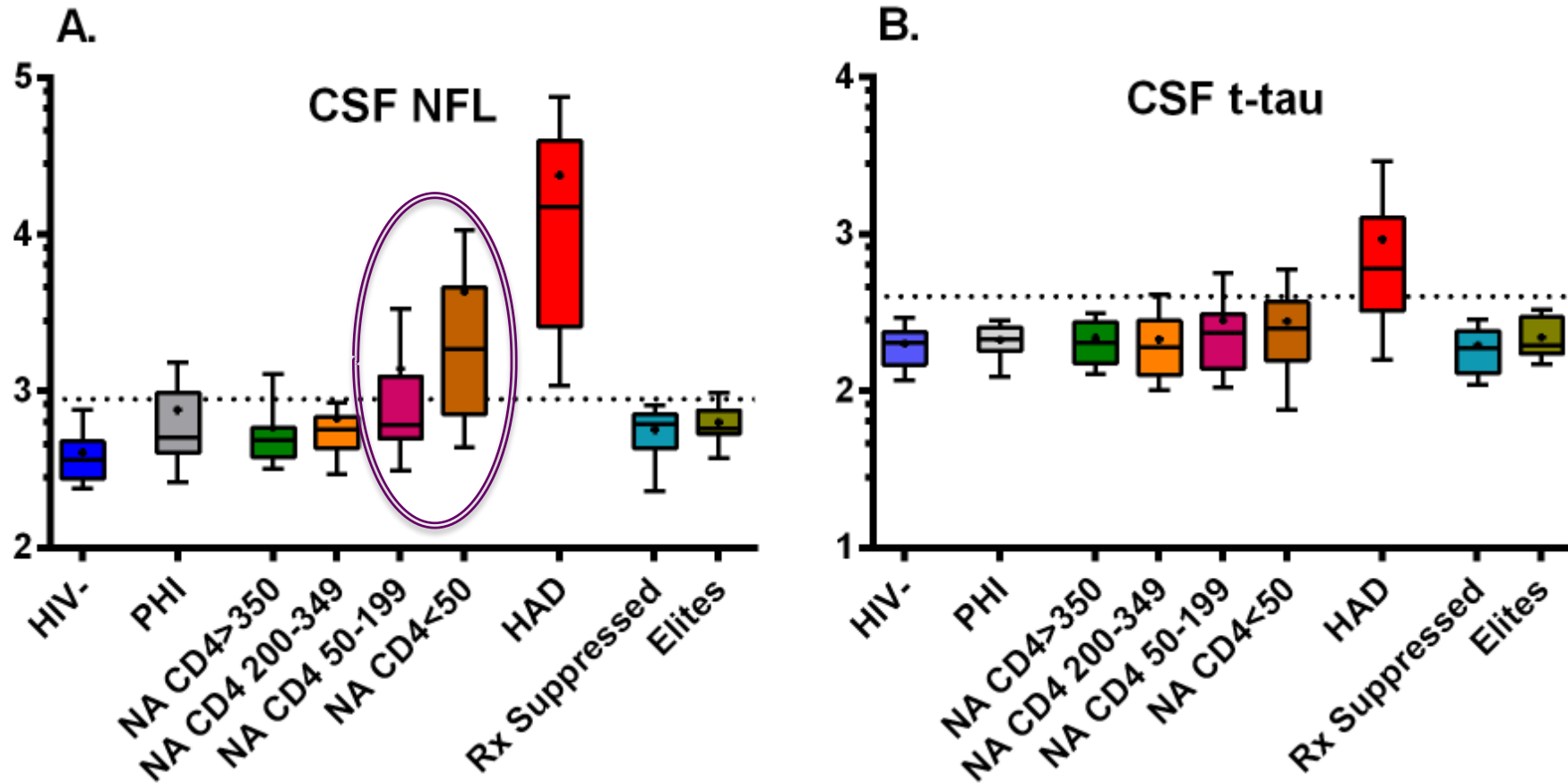


“The Legacy effect”

Danno neuronale irreversibile prima dell'inizio della HAART:

- marcatori liquorali di danno aumentano con la progressiva riduzione della conta dei CD4

“The Legacy effect” (2)

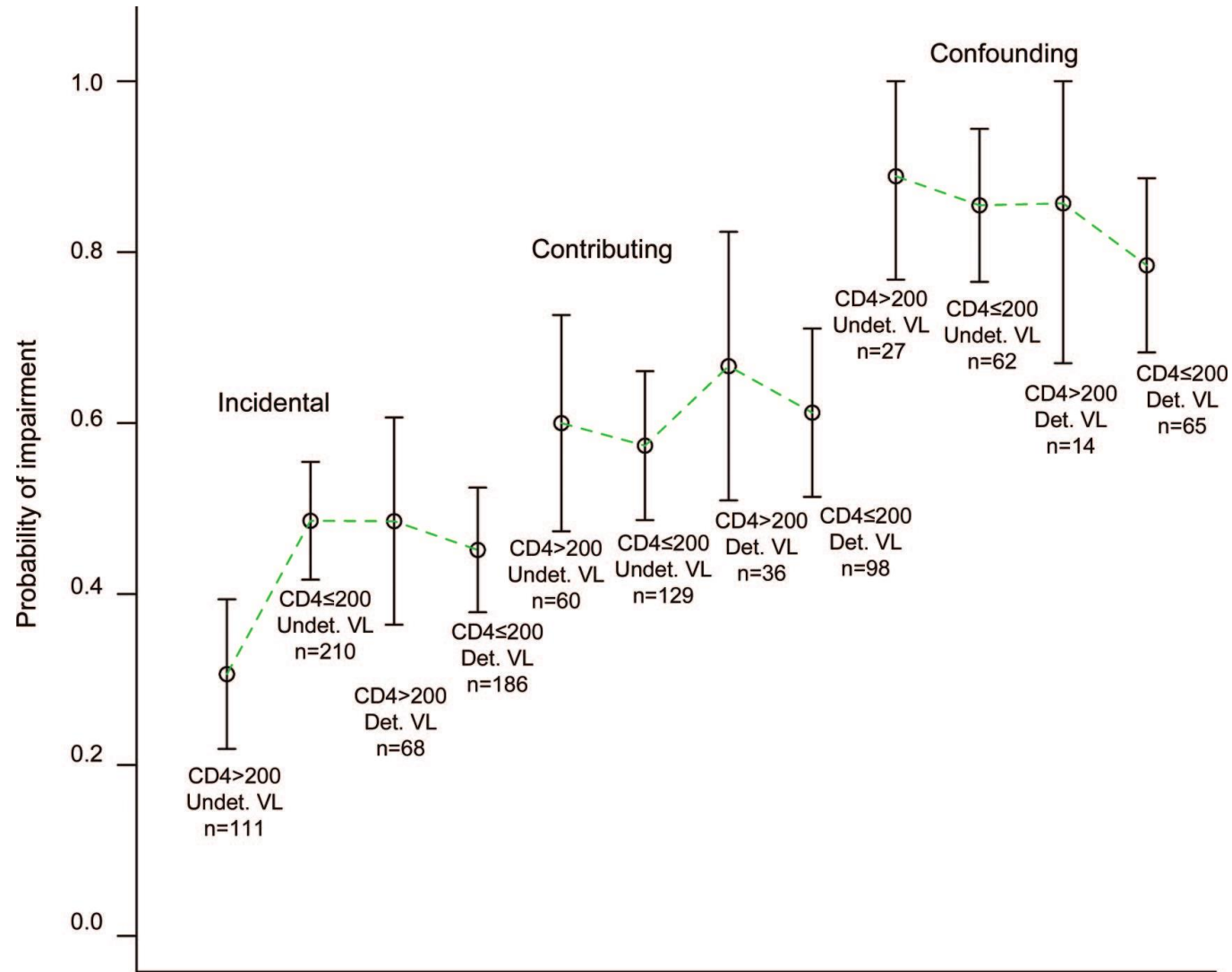


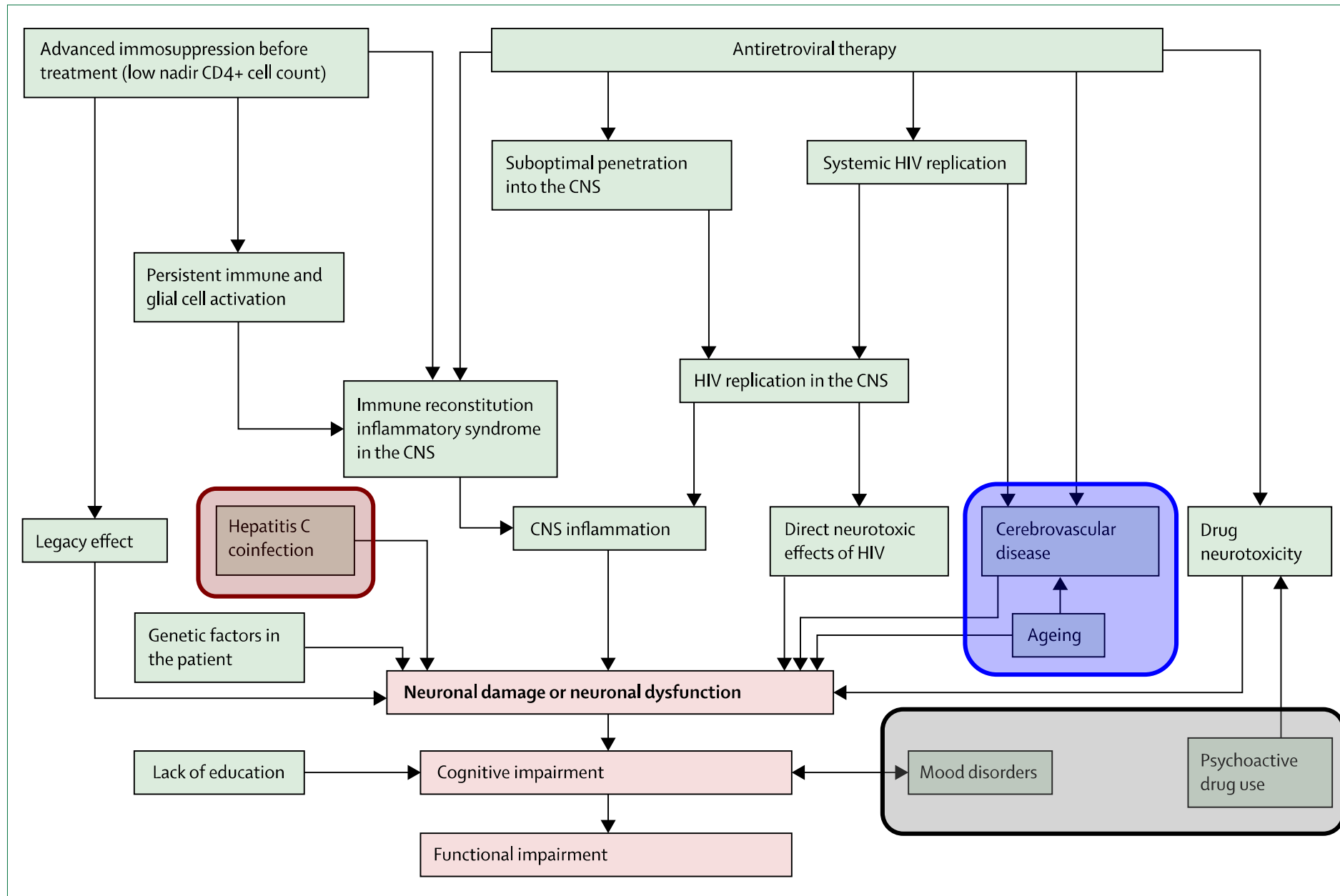
“The Legacy effect” (3)

Danno neuronale irreversibile prima dell'inizio della HAART:

- marcatori liquorali di danno aumentano con la progressiva riduzione della conta dei CD4
- **Nadir dei CD4** (e HIV DNA totale e nei monociti) sono stati associati con:
 - l'incidenza di disturbi neurocognitivi
 - danno della BEE
 - fallimento delle mono-terapie (anche CSF escape)

“The Legacy effect” (4)





Salute Cardio e Cerebrovascolare

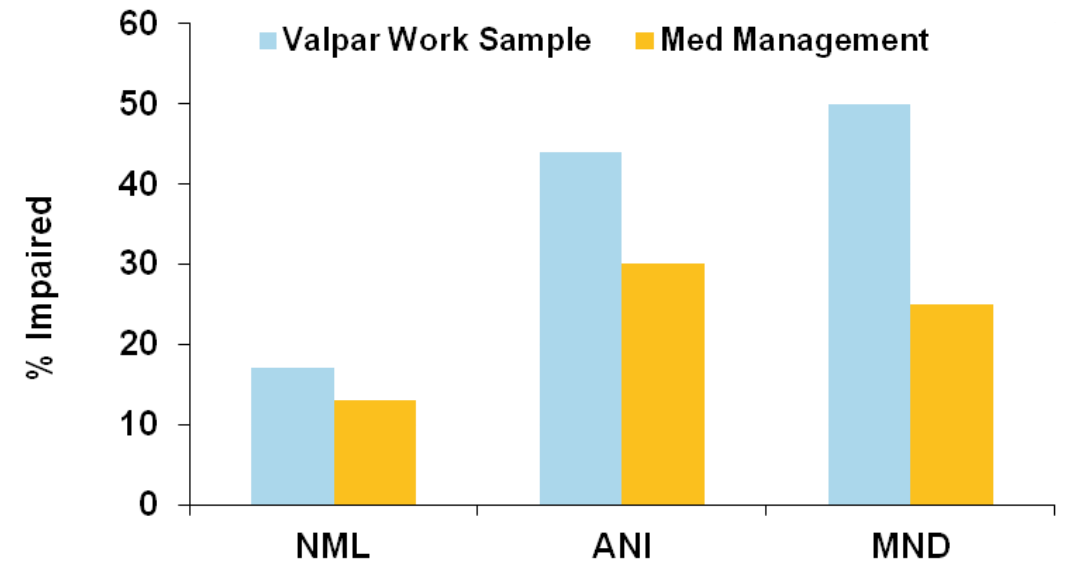
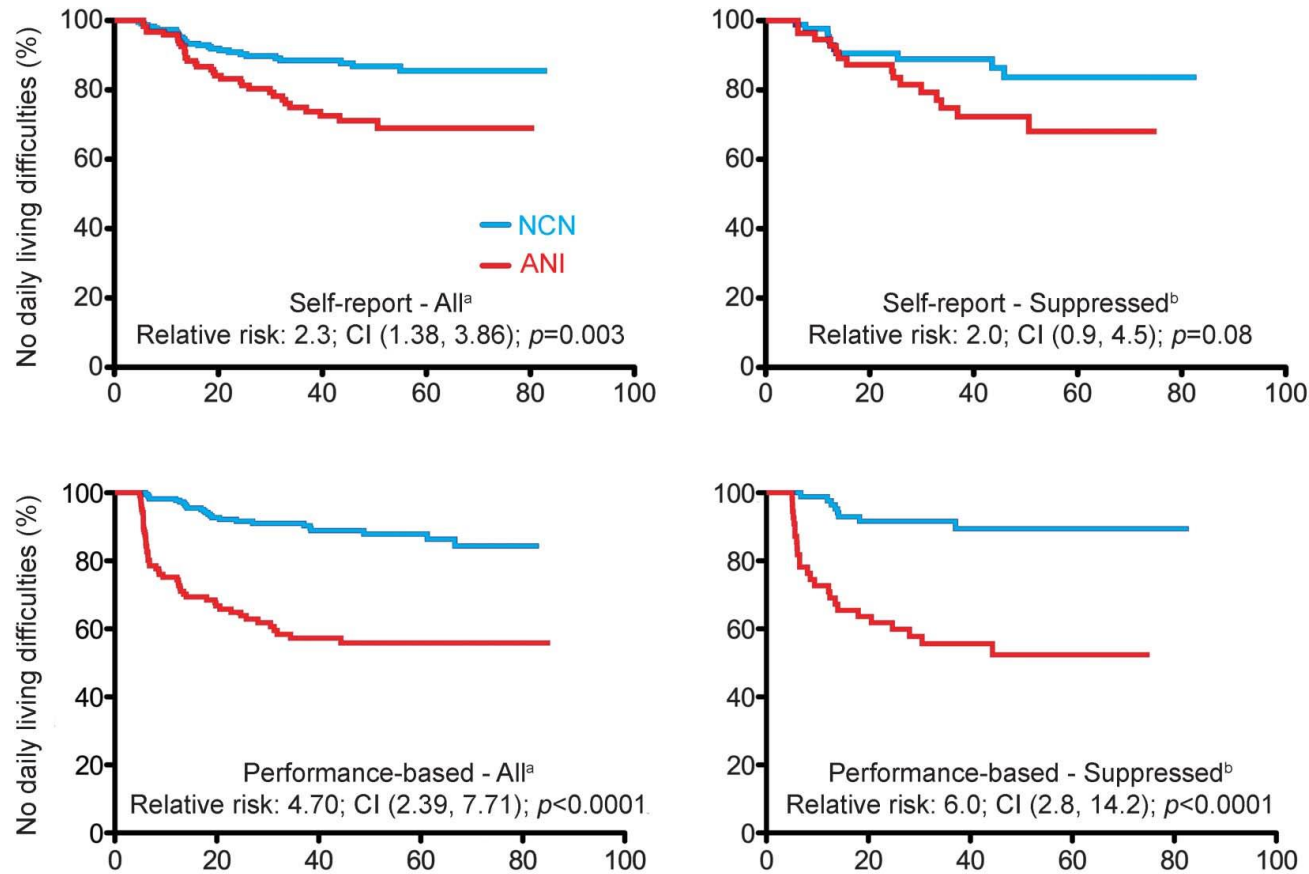
- Fdr Cardiovascolari
- Obesità centrale
- Resistenza insulinica
- Diabete
- Aumentata IMT

sono stati associati
a impairment NC

Anomalie vascolari (RMN con studio della perfusione) ed **espressione dei geni di “protezione” vascolare** sono stati osservati in **pazienti sintomatici e asintomatici**

1C. CONSEGUENZE CLINICHE

ANI e vita quotidiana



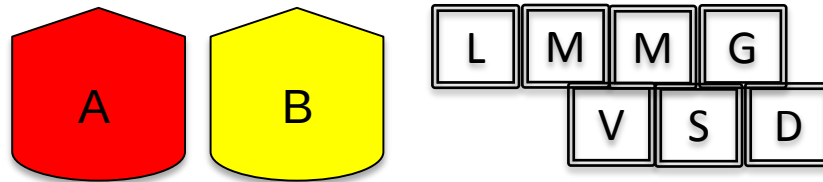
HAND e Guida

	Younger (<40 years)	Older (>50 years)	F	P
N = 79	21	58		
% Female	28.6%	19%	–	NS
Mean age in years ^a (SD)	33.95 (4.93)	54.98 (5.39)	245.131	<.001
Mean years education ^a (SD)	12.14 (2.27)	13.78 (2.27)	7.981	.006
Estimated premorbid IQ (SD)	97.33 (15.94)	98.69 (15.84)	–	NS
Last drove (years)	Median = 0 (0.0, 12.0)	Median = 0 (0.0, 22.0)	–	NS
Mean of most recent CD4 (SD)	479.63 (265.87)	479.03 (273.44)	–	NS
Nadir CD4 (SD)	138.85 (129.79)	215.91 (175)	–	NS
Mean of most recent viral load Lg10 (SD)	2.4 (1.45)	2.86 (1.09)	–	NS
Viral load undetectable (less than 50 copies/mL)	62%	69%	–	NS
Mean years since HIV diagnosis ^b (SD)	11.1 (5.49)	14.6 (.6.75)	4.569	.036
Length of antiretroviral treatment	2.70 (0.66)	2.76 (0.54)	–	NS
% Opportunistic infection	47.6%	37.9%	–	NS
% Meet criteria for AIDS diagnosis	66.7%	69.6%	–	NS
Current psychiatric disorder	23.5%	9.4%	–	NS
Current substance use	23.5%	3.6%	–	.021
Ethnicity/race				
% Hispanic or Latino/Latina	28.6%	10.3%	–	NS
% Asian	4.8%	1.7%	–	NS
% African American/black	28.6%	48.3%	–	NS
% Caucasian/white	28.6%	36.2%	–	NS
% Multiracial	9.5%	1.7%	–	NS

- Simulatore di guida von pianificazione sulla mappa
- HIV+ >50 aa meno efficienti e più lenti dei soggetti HIV+ <40 anni;
- Nei soggetti HIV+ >50 anni I punteggi NC si associavano con I risultati della guida
- I domini più rilevanti erano l'attenzione e le abilità visuospatiali

HAND e aderenza

- Medication Management Test - Revised (MMT-R) – n=448



- Punteggi MMT-R associati a:
 - istruzione
 - HCV
 - riserva cognitiva
 - Test NC
 - abilità pratiche lavorative

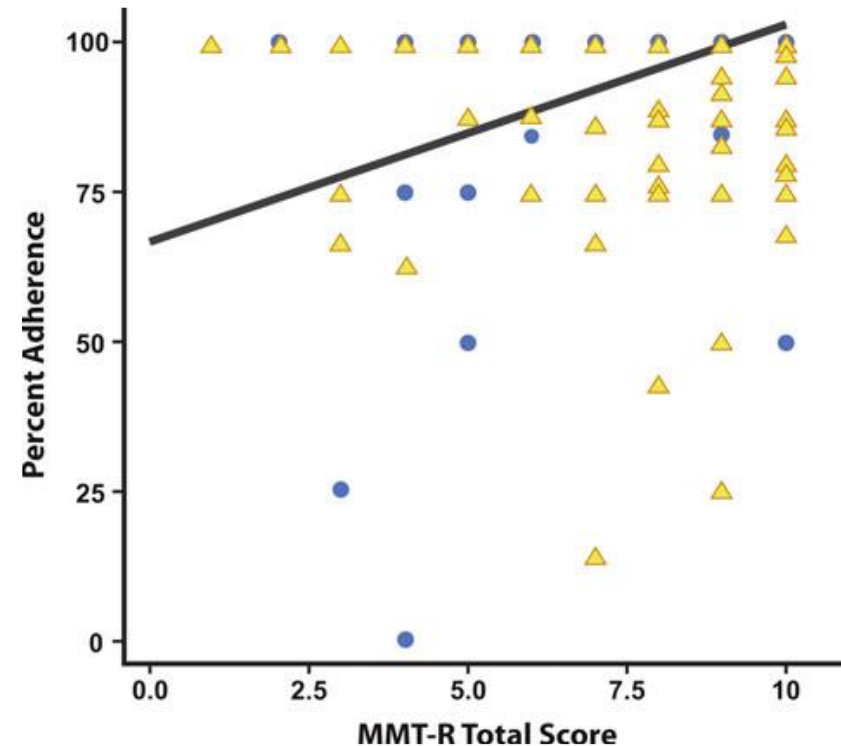


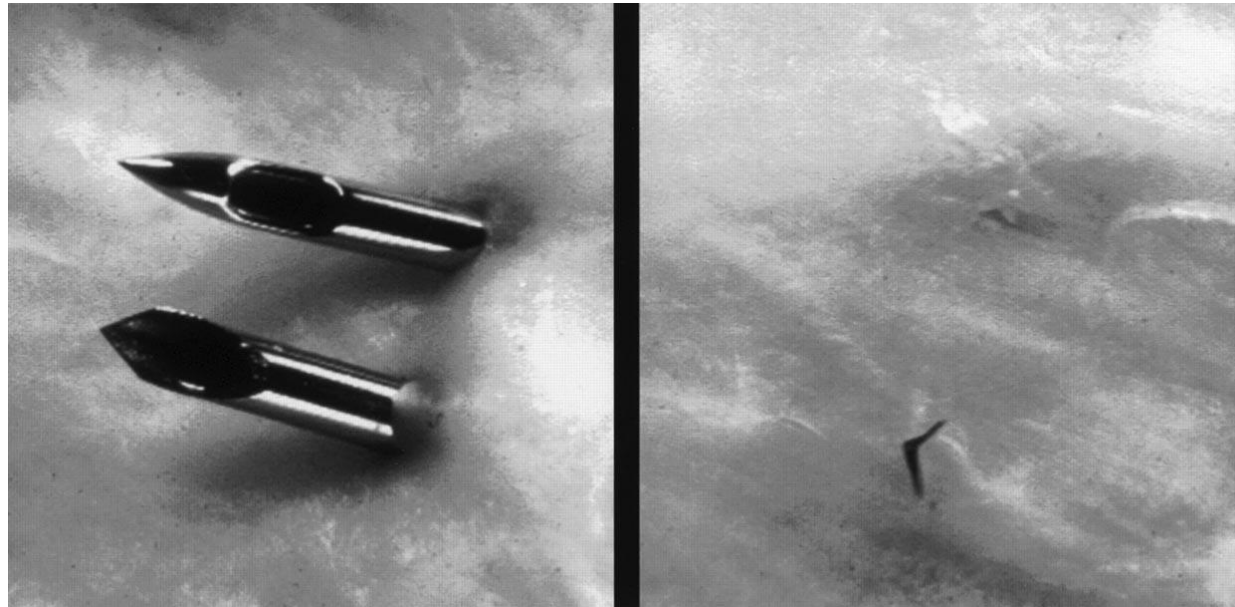
Fig. 1 Relationship of MMT-R scores to adherence among participants with CD4 ≤ 200 (represented by *circles*, $n = 56$) compared to those with CD4 > 200 (represented by *triangles*, $n = 386$)

2A. DIAGNOSI DELLE CAUSE TRATTABILI DI HAND

Atraumatic Lumbar Puncture Needles

After All These Years, Are We Still Missing the Point?

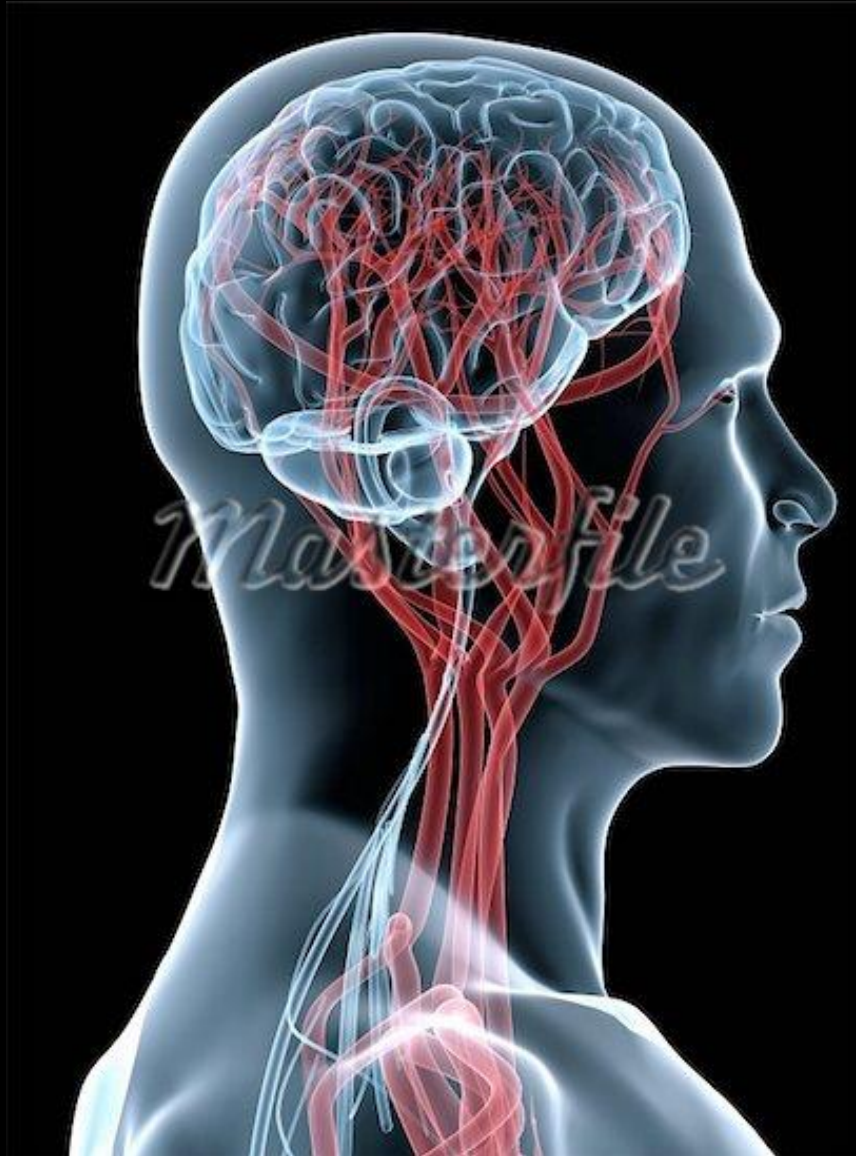
Katherine Arendt, MD, Bart M. Demaerschalk, MD, MSc, FRCP(C),†
Dean M. Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C),‡ and William Camann, MD§*



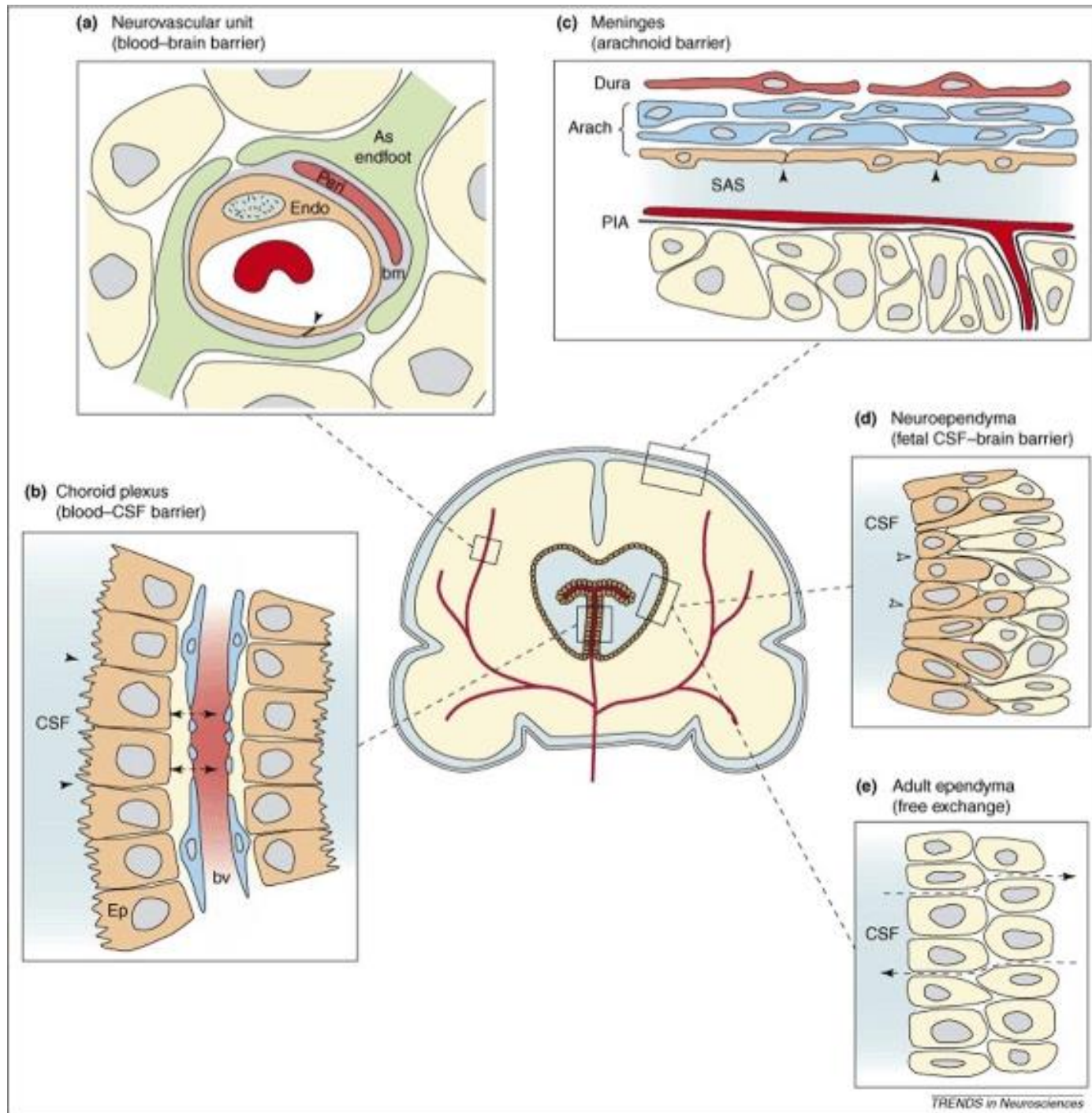
Incidenza di cefalea post-rachicentesi
36% → 3% (12%)

3. TRATTAMENTO E FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

“Percorso” dei farmaci verso il SNC



“Percorso” dei farmaci verso il SNC (2)



CPE SCORE

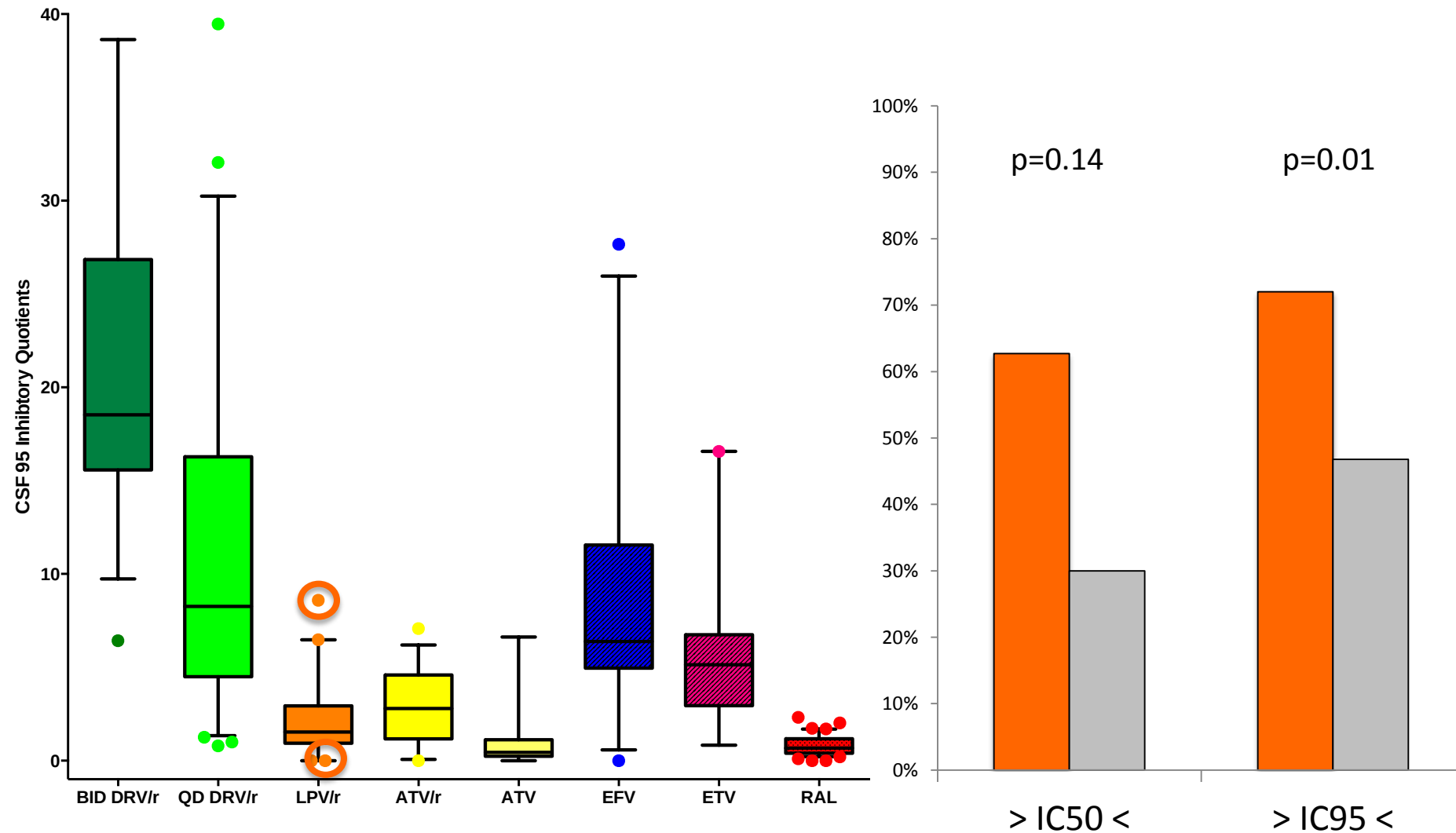
Appendix Table 1. Central Nervous System Penetration Effectiveness Rankings of Frequently Used Antiretroviral Regimen (10)

Antiretroviral Class	Central Nervous System Penetration Effectiveness Ranking ^a			
	4	3	2	1
Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Tenofovir
		Emtricitabine	Lamivudine Stavudine	Zalcitabine
Nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Nevirapine	Delavirdine	Etravirine	
Protease inhibitors	Indinavir/ritonavir	Efavirenz		
		Darunavir/ritonavir	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir/ritonavir	Atazanavir/ritonavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir/ritonavir		Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase strand transfer inhibitors		Raltegravir		

Studi sul CPE score

Reference	n	Design		↑ CPE	↓ CSF VL	↑ CPE	↑ NC testing	Areas NC	CPE cut off
Cysique et al.	37	prospective	single arm	lower	CSF VL	better		6	≥2
Tozzi et al.	185	prospective	single arm	not done		better		4 and 8	no
Marra et al.	26	prospective	single arm	lower	CSF VL	worse		8	≥2
Winston et al.	30	prospective	randomized	not done		better		Cogstate	no
Smurzynski et al.	2636	prospective	single arm	not done		better >3 drugs		3	no
Arendt et al.	3883	prospective	single arm	lower	CSF VL	better		2	no
Garvey et al.	101	retrospective	single arm	not done		no effect		Cogstate	no
Rourke et al.	545	prospective	single arm	not done		better		4	≥1.5 (2008)
Robertson et al.	860	prospective	randomized	not done		no effect		4	no
Ciccarelli et al.	101	prospective	single arm	not done		better		8	≥6
Kahouadji et al.	54	prospective	single arm	not done		worse		2	no
Ellis et al.	49	prospective	randomized	no effect		no effect		8	(2.5 vs. 1)
Vassallo et al.	246	prospective	controlled	not done		stable or better		8	(8.1 vs. 6.9)
Baker et al.	64	prospective	single arm	not done		no effect		4	7
Carvahal	417	prospective	single arm	not done		better		4	no

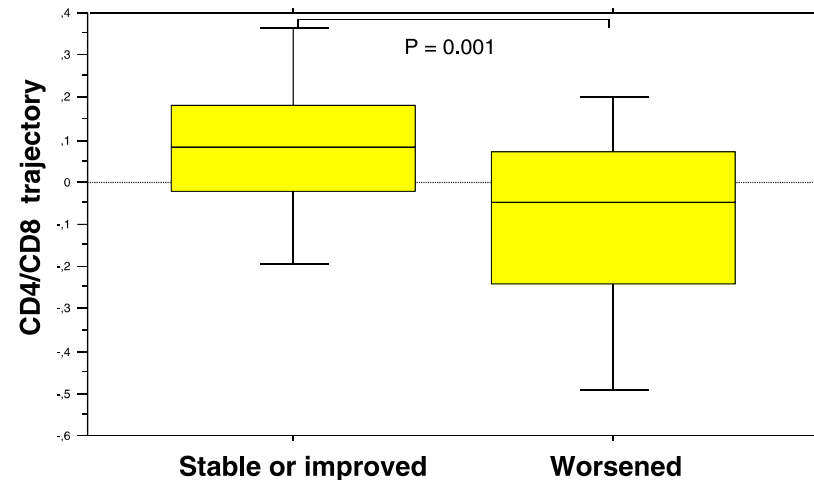
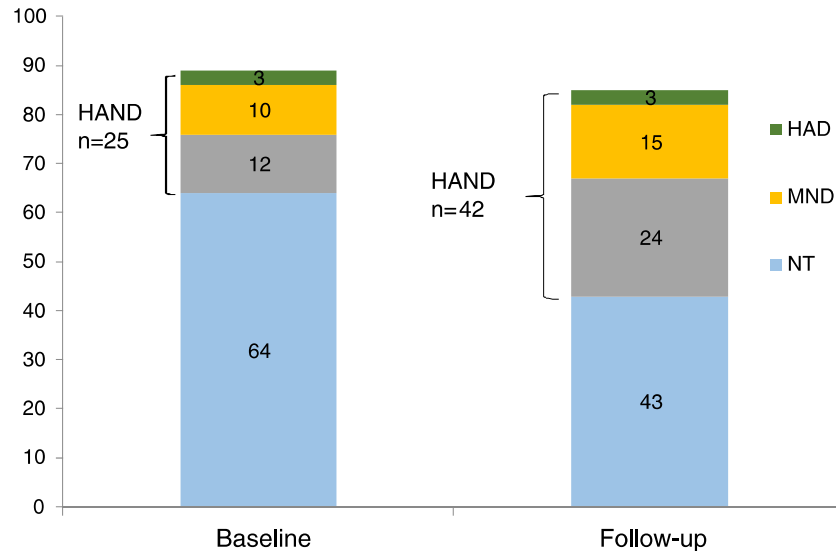
Concentrazioni “individuali”: TDM?



Studi Prospettivi: ruolo del CPE

256 pazienti (94 con follow up)

CPE e ratio CD4/CD8 minori (e una diminuzione nel tempo)
confermati fattori predittivi di peggiore performance NC (al BL)
e decadimento nel follow up

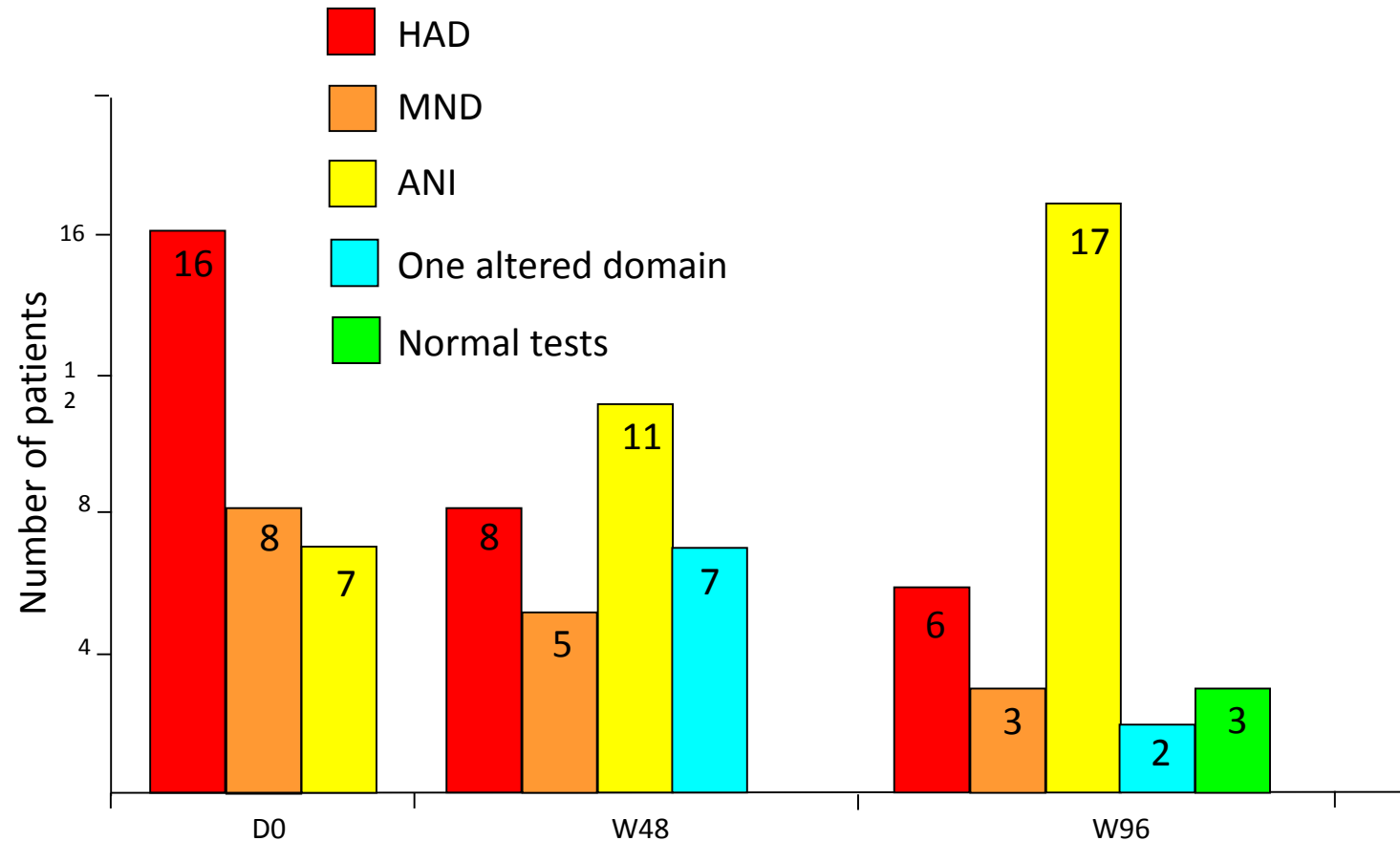


Studi Interventistici: Aumento del CPE (+3)

63 pazienti con HAND, plasma and CSF HIV RNA NR

Aumento del CPE da 6 a 10

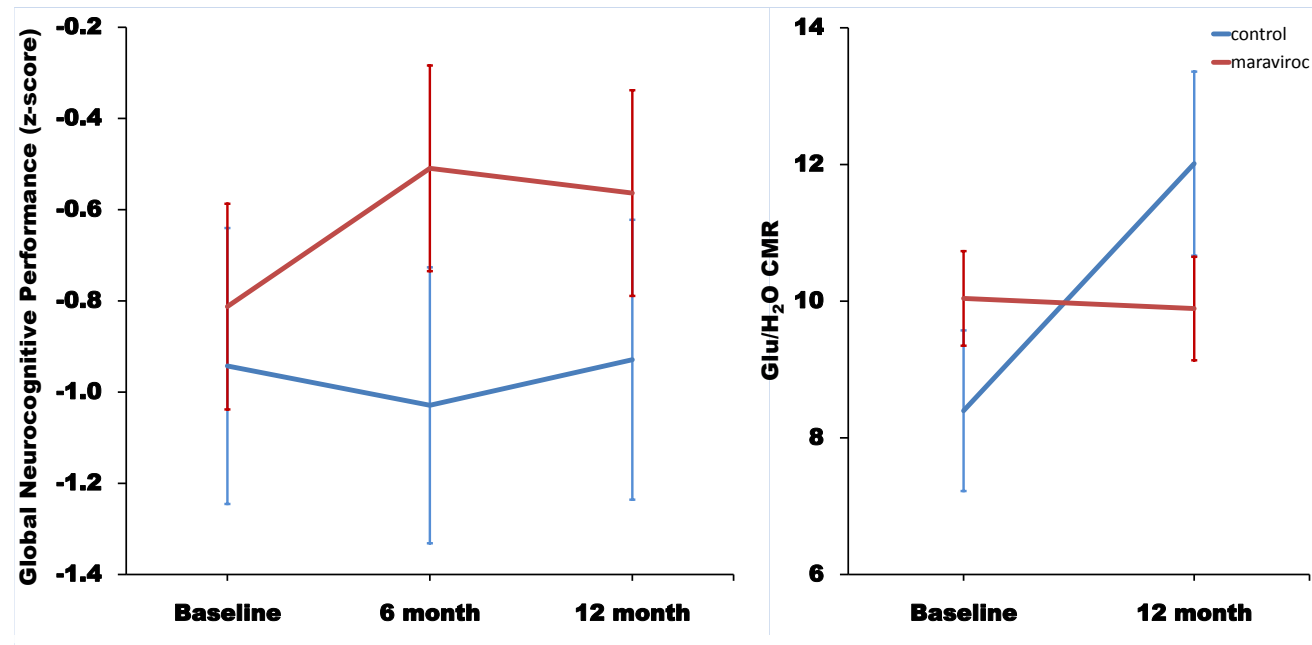
INSTI (64.5%), MVC (32.3%) o NNRTI (19.4%)



Studi Interventistici: Maraviroc

14 pazienti con HIV RNA <50 copie/mL (plasma e CSF) con cART stabile e progressione recente a HAND

Studio randomizzato in aperto con aggiunta di MVC



3A. NEUROTOSSICITA'

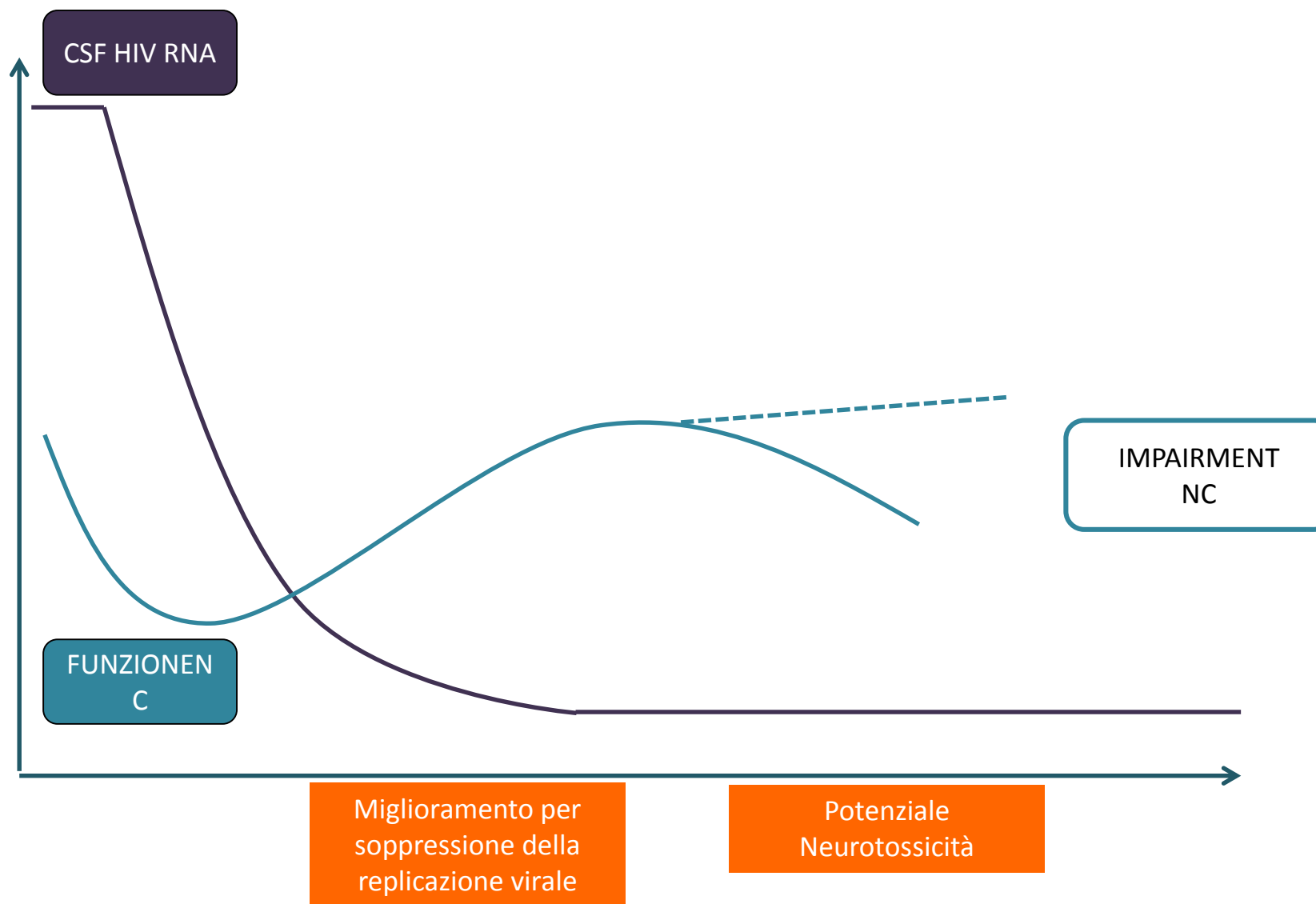
Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease?

Jonathan Underwood^a, Kevin R. Robertson^b and Alan Winston^a

Whilst effective antiretroviral therapy is protective against the more severe forms of HIV-associated brain disease, there remains a large burden of clinically symptomatic cognitive impairment in the modern era. Although several potential pathogenic mechanisms have been proposed, the underlying pathology remains elusive. In this review, we summarize the evidence describing neuronal toxicity of antiretroviral agents themselves in both preclinical and clinical situations, as well as the potential pathological mechanisms underlying this toxicity. We also consider the implications for future practice and clinical research in which case determining optimal antiretroviral combinations that effectively suppress HIV replication whilst minimizing neurotoxic effects on the central nervous system may become paramount.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Neurotossicità?

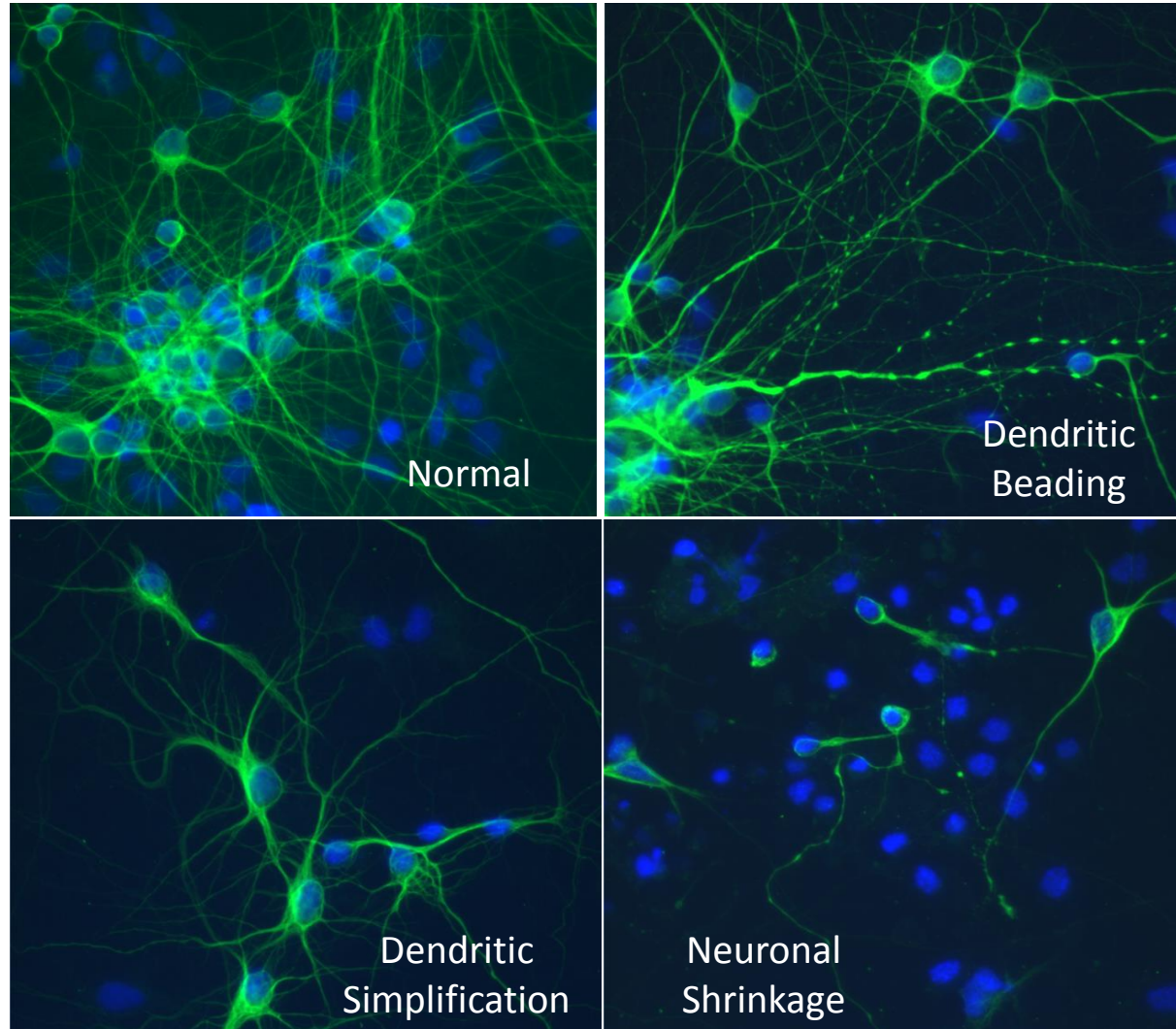


Neurotossicità?

- ① Tossicità neuronale *in vitro* e nei macachi
- ② Miglioramento della funzionalità NC in pazienti che avevano interrotto la terapia (miglioramento maggiore in chi era in **EFV**);
- ③ Interferenza con il metabolismo della Beta amiloide (**EFV** e LPV/r)
- ④ Effetto di **EFV** sulla funzione NC
- ⑤ Alterazione dei trasportatori del glutamato negli astrociti e NC in animali da esperimento (PIs)
- ⑥ Potenzialmente dose-dipendente (**EFV**)

Neurotossicità *in vitro*

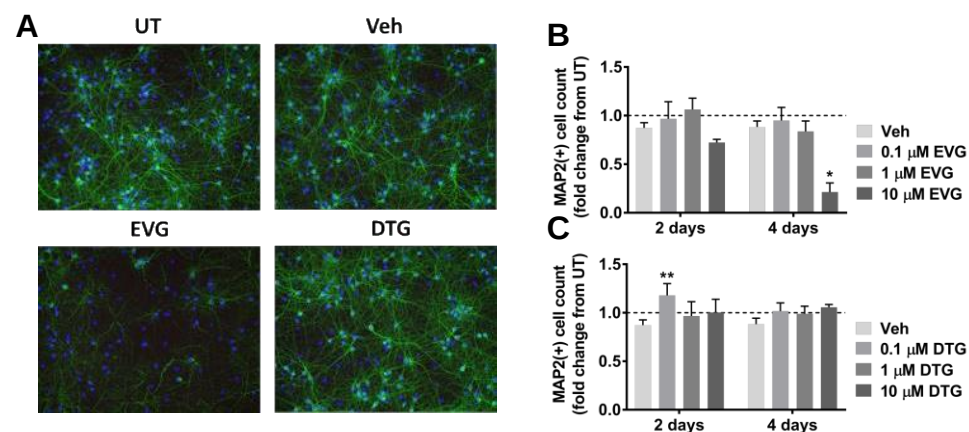
- Colture di neuroni corticali di ratto
- Danno funzionale con tutti gli ARVs
- **EFV**>altri>
FTC,DRV,MVC
- Nessun effetto aggiuntivo dalla combinazione



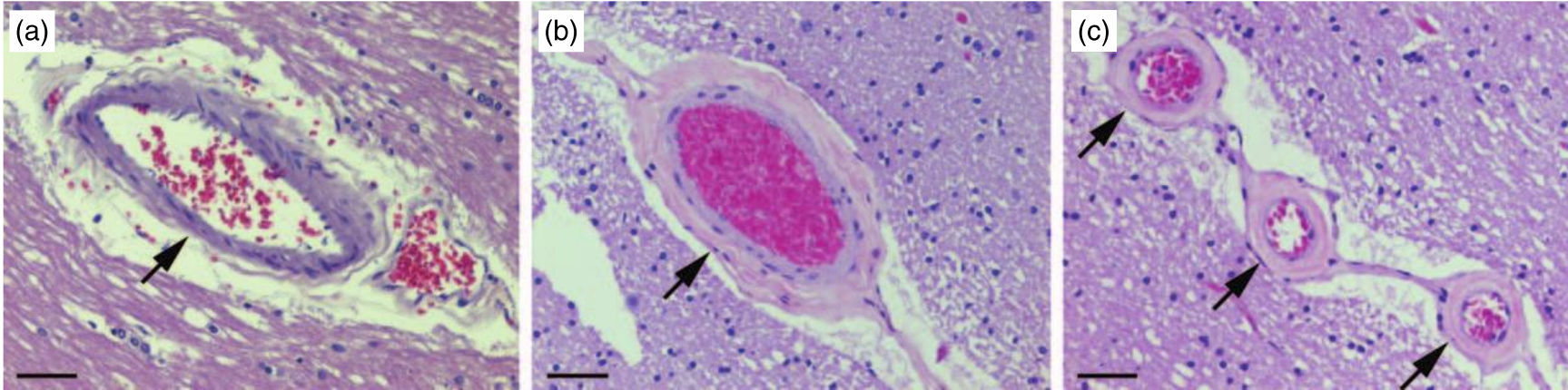
Neurotossicità *in vitro* (2)

		Mitochondrial Assay			Neurite Outgrowth Assay					
		MMP	ROS	Cytotx	Outgrowth		Retraction		Cytotx	
					length	branch	length	branch		
NRTI	Abacavir	1.6	1.1	-0.2	1.1	1.0	0.1	-0.2	-0.6	
	Tenofovir	1.6	0.0	-0.5	0.5	0.5	-1.6	-1.0	0.4	
NNRTI	Efavirenz	-13.6	0.5	-6.8	2.9	1.1	-3.3	-0.6	-2.6	
	Rilpivirine	-6.2	1.0	-0.7	1.3	1.0	-2.8	-1.9	-2.2	
INSTI	Elvitegravir	-10.4	2.1	-1.5	0.8	0.5	-1.5	-1.2	-1.7	
	Dolutegravir	1.0	0.5	-0.5	3.2	4.0	-0.5	0.3	-0.5	
PI	Atazanavir	-2.4	1.9	-0.5	1.4	1.0	-0.5	-1.3	-0.5	
	Darunavir	2.1	0.4	-0.4	1.2	0.8	0.0	-0.3	-0.8	
PK enhancer	Ritonavir	-5.2	2.8	-0.4	0.2	0.3	-1.7	-0.5	-0.8	
	Cobicistat	-12.0	7.7	1.0	1.1	1.1	-1.6	-2.4	-1.7	
Control	Menadione	-12.0	10.6	-20.9						
	Staurosporine				7.1	9.6	-0.9	0.2	-1.2	
	BIO				-2.2	-0.4	-3.6	-2.2	0.6	

Figure 1. Elvitegravir but not dolutegravir is neurotoxic *in vitro*



Malattia dei piccoli vasi (CSVD)



CSVD lieve nel 24.8% e moderata/severa nel 47.4%
(137 autopsie, 1999-2011)

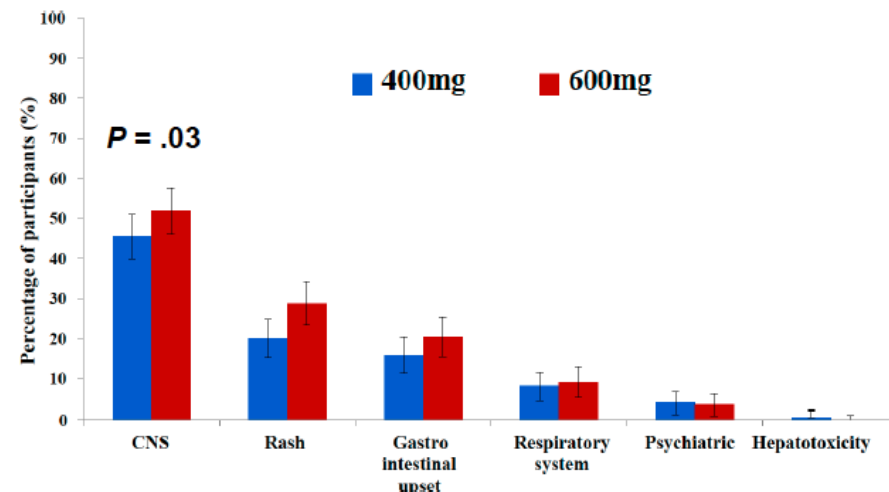
- Associata con l'uso di Pls “vecchi” e con il diabete mellito
- Associazione tra CSVD e HAND

Neurotossicità *in vivo* - EFV

- Disturbi neuropsichiatrici in pazienti in terapia (precoci, a lungo termine?)
- Aumento dell'ideazione suicidiaria?
- Studi trasversali hanno associato l'uso di EFV a disturbi NC
- Miglioramento all'interruzione di EFV
- In due studi randomizzati peggioramento della funzione NC nel braccio EFV

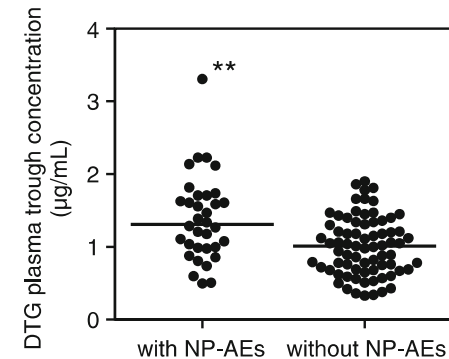
Neurotossicità *in vivo* e dose di EFV

- ◉ Associazione con PK e PG (CYP2B6 e CAR)
- ◉ Riduzioni di dose efficaci nel ridurre i sintomi
- ◉ **ENCORE1: 400 mg EFV associato a minori effetti indesiderati vs. 600 mg**
- ◉ Singola dose di EFV: associazione tra la PG e i risultati della grooved pegboard
- ◉ Dubbi sul metabolita implicato (8-H-EFV?)



Sintomi neuropsichiatrici e DTG

- ◉ Dati contrastanti:
 - non osservati nei trial
 - a eccezione del SINGLE (vs. efavirenz)
 - Incidenza **0-13.7%** in alcune coorti Europee
 - età elevata, genere femminile e ABC
 - In generale lievi/moderati e reversibili
- ◉ Neurotossicità *in vitro* dubbia
- ◉ Effetto delle concentrazioni plasmatiche di DTG?
 - aumentano con l'età, in 5 studi una PK più elevata associata a maggiori effetti SNC



	Farmaco	CPE score	Quoziente Inibitorio 95%	Efficacia nei Macrofagi	Neurotossicità <i>in vitro</i>
NRTIs	Abacavir	3	NA	3	+
	Emtricitabine	3	NA	12.5	0
	Lamivudine	2	NA	50	+
	Tenofovir disoproxil fumarate	1	NA	50	0
	Zidovudine	4	NA	50	+
NNRTIs	Nevirapine	4	NA	20	+
	Efavirenz	3	6.4	100	++
	Etravirine	2	5.1	NA	+
	Rilpivirine	NA	NA	NA	+
PIs	Atazanavir	2	0.4	NA	+
	Atazanavir/r	2	2.8	NA	+
	Darunavir/r	3	8.2-18.5	NA	0
	Lopinavir/r	3	1.5	NA	NA
INIs	Raltegravir	3	0.7	NA	+
	Elvitegravir/r	NA	NA	NA	+
	Dolutegravir	NA	NA	NA	+
EIs	Maraviroc	3	NA	NA	0
	Enfuvirtide	1	NA	50	NA

In conclusione

- ◎ I Disturbi neurocognitivi associati ad HIV sono ancora frequenti e riconoscono differenti cause
 - Alcune sono trattabili (importanza della puntura lombare)
 - Altri migliorabili (dieta, esercizio, etc.)
 - La terapia può essere modificata
- ◎ La diagnosi deve essere adeguata anche in caso di disturbi minori
 - Collaborazione con altri specialisti

Ricerca @ Unito

1. Studio PRODIN

- In pazienti che debbano ricevere una puntura lombare per motivi clinici: raccolta di liquor e sangue per analisi aggiuntive (Marcatori di danno neuronale, infiammazione e astrocitosi)

2. Studio MARAND-X

- In pazienti con diagnosi di HAND e HIV RNA <50 copie/ml su sangue e liquor: studio randomizzato (casuale attribuzione in un braccio in cui viene continuata la terapia in corso o cambio a un regime con bassa neurotossicità in vitro ovvero emtricitabina + maraviroc + darunavir/cobicistat)

3. Studio SOLFAMU