

Gestione del rischio cardiovascolare nel paziente HIV positivo

Cardiovascular risk management in HIV-infected patients

Leonardo Calza

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

Riassunto

Dopo l'introduzione della moderna terapia antiretrovirale di combinazione (cART), l'infezione da HIV è divenuta una malattia cronica con un notevole prolungamento dell'attesa media di vita dei pazienti HIV-positivi. Di conseguenza le comorbidità tra cui le malattie cardiovascolari, hanno acquisito un'importanza via via crescente in questa popolazione. Nei pazienti con infezione da HIV si osserva infatti un rischio di infarto miocardico acuto significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale, ma il meccanismo patogenetico di questa malattia aterosclerotica accelerata è complesso e certamente multifattoriale. La comparsa più frequente della malattia coronarica può essere la conseguenza di una maggiore prevalenza dei fattori di rischio tradizionali (che sono più frequenti tra i soggetti HIV-positivi), ma anche della replicazione diretta del virus e dell'effetto cardiotossico a lungo termine di alcuni farmaci antiretrovirali. Inoltre, nonostante la persistente soppressione della viremia indotta dalla cART generalmente si associ ad una riduzione del rischio cardiovascolare, numerosi studi hanno evidenziato in questi pazienti una condizione di infiammazione e di immunoattivazione cronica, che può condurre al danno endoteliale ed alla malattia aterosclerotica. La corretta gestione del rischio cardiovascolare e la prevenzione della malattia coronarica rappresentano oggi una sfida di primaria importanza per tutti i clinici coinvolti nella cura dei pazienti con infezione da HIV.

Abstract

After the advent of the modern combination antiretroviral therapy (cART), HIV infection became a chronic disease with a significant increase in the life expectancy of HIV-positive people. Consequently, the comorbidities, such as coronary heart disease, raised an increasing concern in this population. An increased risk of myocardial infarction has been reported among HIV-infected subjects compared to the general population, but the pathogenic mechanism of this accelerated atherosclerotic process is complex and certainly multifactorial. The occurrence of myocardial infarction may be the consequence of traditional risk factors (that are overrepresented in the HIV-infected population), direct viral replication, and long-term toxicity of the antiretroviral drugs. Moreover, despite the persistent viral suppression induced by cART usually reduces the cardiovascular risk, several studies show in HIV-positive subjects a condition of chronic inflammation and immune activation that could lead to both accelerated endothelial dysfunction and atherosclerotic disease. The appropriate cardiovascular disease risk management and the coronary heart disease prevention are today a leading challenge for all the clinicians involved in the HIV patients' care.

Autore per la corrispondenza:

Leonardo Calza
Clinica Malattie Infettive,
Policlinico S.Orsola-Malpighi
via G. Massarenti 11,
40138 Bologna, Italy
Tel. 051 6363355
Fax: 051 343500
leonardo.calza@unibo.it

Keywords:

HIV infection,
antiretroviral therapy,
myocardial infarction,
cardiovascular risk,
biomarkers

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(1): 5-12

DOI: 10.19198/JHA31423

Introduzione

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha notevolmente prolungato l'attesa media di vita delle persone con infezione da HIV, ma ha anche condotto all'osservazione con crescente frequenza di varie comorbidità correlate all'infiammazione cronica e all'immunoattivazione

sistemica presenti anche nei soggetti in terapia e con HIV RNA soppresso (1-3).

Tra le comorbidità HIV-associate, l'infarto miocardico e le malattie cardiovascolari si sono imposte all'attenzione dei Clinici per la significativa incidenza e la potenziale gravità osservate nei pazienti HIV-positivi, per i quali risultano essere oggi la se-

Fattore di rischio	Note
Precedente diagnosi di cardiopatia ischemica	
Diabete mellito	
Età	Uomini >45 anni; donne >55 anni
Familiarità per cardiopatia ischemica	Almeno un parente di primo grado con diagnosi di cardiopatia ischemica in età <55 anni per gli uomini e <65 anni per le donne
Fumo di sigaretta	
Iperensione arteriosa	P.A. \geq 140/90 mmHg o assunzione di terapia anti-ipertensiva
Colesterolo HDL <40 mg/dL	

Tabella 1. Fattori di rischio maggiori per la malattia cardiovascolare aterosclerotica secondo il *National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel (ATP) III* del 2004.

conda o terza più frequente causa di morte (4, 5). La più rapida progressione della malattia aterosclerotica osservata in questi individui, responsabile della maggiore frequenza e della precoce insorgenza dell'infarto miocardico in questa popolazione rispetto alla popolazione generale, può derivare sia da fattori di rischio tradizionali, sia da fattori specifici HIV-associati. Se infatti è vero che tra le persone HIV-positivo molti tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (tra cui fumo di sigaretta, abuso di stupefacenti, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insulino-resistenza, alcolismo) sono più frequenti, è altrettanto vero che l'infiammazione e l'immunoattivazione indotte dal virus possono causare una disfunzione endoteliale e un progressivo danno vascolare (6-8).

La stessa cART infine può giocare un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia cardiovascolare. L'inizio della terapia e la soppressione della replicazione virale sono generalmente associati ad una riduzione del rischio di infarto miocardico rispetto al soggetto con viremia elevata, ma gli studi di coorte hanno evidenziato un modesto ma significativo incremento del rischio di malattia coronarica nei pazienti trattati con alcuni specifici farmaci antiretrovirali (9, 10).

Questa rassegna si propone allora, alla luce dei più recenti dati della letteratura, di suggerire al clinico un percorso lineare per la corretta valutazione e gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con infezione da HIV.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Tutti i pazienti con infezione da HIV devono essere sottoposti ad una valutazione del rischio cardiovascolare alla loro prima visita e poi generalmente almeno una volta all'anno. Tale valutazione comprende l'esecuzione di un elettrocardiogramma, l'analisi dei fattori di rischio tradizionali e HIV-specifici, una stima del rischio di eventi cardiovascolari nei successivi 10 anni e l'eventuale analisi dei fattori di rischio integrativi (11, 12).

I fattori di rischio maggiori sono elencati nella Tabella 1. Gli esami di laboratorio devono comprendere un pannello lipidico completo (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi) e la glicemia, con prelievo ematico effettuato dopo un digiuno di almeno 12 ore. L'esame del metabolismo lipidico e glucidico deve essere ripetuto ogni 6-12 mesi nei pazienti sottoposti a cART e/o con alterazioni metaboliche, ogni 12 mesi in quelli non in terapia e con parametri nella norma. La valutazione dei fattori di rischio tradizionali deve includere anche *body mass index* (BMI), circonferenza addominale, alcolismo, abuso di stupefacenti, coinfezione da HCV e funzionalità renale (stima del *glomerular filtration rate* o GFR e proteinuria). L'analisi dei fattori di rischio HIV-specifici comprende HIV RNA, valore attuale e nadir dei linfociti T CD4+, durata e tipologia della cART.

La stima del rischio di eventi cardiovascolari nei successivi 10 anni può essere effettuata con uno degli algoritmi attualmente disponibili, tra cui quello di Framingham (<http://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score/>), quello dell'*American College of Cardiology- American Heart Association* (ACC-AHA) del 2013 (<http://www.cvriskcalculator.com/>) o quello specifico per i pazienti HIV-positivo validato nella coorte D:A:D (<http://www.cphiv.dk/Tools>).

Lo *score* di Framingham e quello dell'ACC-AHA sono stati validati nella popolazione generale e considerano solo i fattori di rischio tradizionali. Il primo stima il rischio di infarto miocardico nei successivi 10 anni, mentre il secondo stima il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (malattia coronarica e *ictus* cerebrale) sempre nei successivi 10 anni. In passato gli studi di coorte hanno evidenziato come l'algoritmo di Framingham tenda a sottovalutare il rischio di infarto miocardico nei pazienti HIV-positivo (soprattutto se fumatori), poiché non considera il rischio correlato direttamente all'infezione da HIV e ad alcuni farmaci antiretrovirali (13). Lo *score* della coorte D:A:D, invece, calcola il rischio di malattia cardiovascolare nei successivi 5 anni e

valuta anche alcuni fattori di rischio HIV-specifici, quali la conta dei linfociti T CD4 e l'esposizione a farmaci antiretrovirali associati ad un modesto ma significativo incremento del rischio di infarto miocardico acuto (abacavir, inibitori della proteasi).

Le Linee Guida Italiane del 2015 per la gestione dell'infezione da HIV consigliano di utilizzare uno di questi algoritmi senza esprimere tra di essi una preferenza (11), mentre quelle dell'*European AIDS Clinical Society* (EACS) del 2015 consigliano di utilizzare quello di Framingham o, in alternativa, l'algoritmo suggerito localmente dalle linee guida nazionali per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (12).

Uno studio retrospettivo caso-controllo belga ha confrontato la capacità predittiva di eventi cardiovascolari degli *score* Framingham e D:A:D in 215 pazienti HIV-positivi seguiti tra il 2002 e il 2012, sottolineando come l'algoritmo D:A:D sembri essere più accurato nell'individuare i soggetti a rischio elevato rispetto a quello di Framingham (14). Un altro studio *cross-sectional* olandese ha arruolato 997 pazienti con infezione da HIV e valutato il loro rischio cardiovascolare utilizzando gli algoritmi Framingham, ACC-AHA, D:A:D e un modello nazionale per il calcolo del rischio di malattia coronarica. In questo studio l'equazione di Framingham tendeva a sovrastimare il rischio coronarico nei pazienti HIV-positivi rispetto agli altri modelli, che apparivano più accurati (15). Uno studio italiano di coorte ha confrontato i modelli di Framingham, ACC-AHA e D:A:D in 2550 pazienti HIV-positivi con un *follow-up* di 17337 pazienti-anno. In questo lavoro tutti gli algoritmi hanno dimostrato un moderato valore di sensibilità, specificità e predittivo positivo, ma quelli ACC-AHA e D:A:D sono risultati associati alla maggiore capacità di identificare i pazienti a rischio basso-moderato (16).

Un'analisi *cross-sectional* condotta nell'ambito del *Multicenter AIDS Cohort Study* ha valutato la capacità di predire la presenza di placca coronarica (diagnosticata mediante TC coronarica) nei pazienti maschi HIV-positivi e -negativi attraverso l'uso degli algoritmi di Framingham, ACC-AHA e D:A:D. Tra i pazienti HIV-positivi, il modello ACC-AHA ha dimostrato la migliore capacità di identificare i soggetti a rischio elevato con placca coronarica, ma anche una minore specificità rispetto ai modelli Framingham e D:A:D. In particolare, nessuno dei tre modelli ha evidenziato valori elevati sia di sensibilità sia di specificità tra i maschi HIV-positivi (17).

Un recente studio, infine, ha confrontato l'ac-

curatezza predittiva di eventi cardiovascolari nei pazienti HIV-positivi di tre algoritmi validati nella popolazione generale (Framingham, ACC-AHA e ATP-III) e di quello della coorte D:A:D. Quest'analisi ha incluso 11338 pazienti con infezione da HIV con 243 casi di infarto miocardico durante un *follow-up* medio di 4.3 anni, utilizzando per il confronto l'area sotto la curva (AUC). L'algoritmo dell'ACC-AHA ha evidenziato una capacità predittiva di eventi coronarici significativamente superiore rispetto agli altri algoritmi (compreso quello della coorte D:A:D) (18).

In base a questi dati si può concludere che per il momento nessuno di questi algoritmi ha evidenziato una chiara superiorità rispetto agli altri nella capacità predittiva di eventi cardiovascolari tra i pazienti con infezione da HIV, mentre tutti sono risultati associati generalmente in questa popolazione ad una minore accuratezza predittiva (soprattutto ad una minore specificità) rispetto a quella che possiedono nella popolazione generale. La sensibilità e la specificità degli algoritmi, inoltre, variano molto a seconda dell'area geografica e dell'etnia dei pazienti, per cui sembrerebbe opportuno ricorrere sempre ai modelli consigliati dalle linee guida nazionali per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Se si vuole fare riferimento ad uno degli algoritmi utilizzati a livello internazionale, al momento attuale quello dell'ACC-AHA del 2013 sembra da preferire anche tra i pazienti con infezione da HIV.

I fattori di rischio integrativi, infine, comprendono alcuni marcatori sierici di infiammazione, immunattivazione ed ipercoagulabilità (proteina C reattiva ad alta sensibilità, interleuchina-6, percentuale di linfociti T CD8+/CD38+, D-dimero, ecc.) e alcuni marcatori di disfunzione endoteliale (spessore medio intimale carotideo, calcio coronarico, velocità di polso, ecc.) (19, 20). L'analisi di questi marcatori può essere utile nei pazienti a rischio cardiovascolare intermedio (compreso tra 2.5 e 7.5%, secondo lo score ACC-AHA) per ricollocarli nella fascia a basso (<2.5%) o ad alto rischio (>7.5%) e modulare di conseguenza l'intensità dell'intervento terapeutico.

Gestione del rischio cardiovascolare: stile di vita e terapia antiretrovirale

Il primo e fondamentale intervento per la corretta gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti HIV-positivi è quello diretto sui fattori di rischio tra-

dizionali, che giocano il ruolo di gran lunga prevalente nel determinare il rischio individuale. Questo intervento comprende dunque la correzione dello stile di vita (sospensione del fumo, astensione dall'alcool e dall'assunzione di stupefacenti, dieta, regolare attività fisica) e l'eventuale trattamento dell'ipertensione arteriosa, del diabete mellito e dell'iperlipidemia (11, 12).

Il fumo di sigaretta rappresenta anche nel soggetto con infezione da HIV il maggiore fattore di rischio per eventi cardiovascolari, per cui lo sforzo diretto verso la sospensione del fumo è certamente l'intervento di gran lunga più incisivo. Uno studio ha dimostrato come soltanto con la sospensione del fumo si possano prevenire circa il 40% degli infarti miocardici tra le persone HIV-positivo (21).

L'iperlipidemia è molto frequente tra i pazienti con infezione da HIV sottoposti a cART (interessa fino all'80% di quelli trattati con inibitori della proteasi) e rappresenta un altro fattore di rischio cardiovascolare di primaria importanza su cui è necessario intervenire. La correzione della dislipidemia prevede tre livelli sequenziali di intervento: la dieta, la modifica della cART in corso e la terapia ipolipemizzante (22).

La modifica del regime alimentare deve essere sempre raccomandata e dovrebbe comprendere un ridotto apporto di grassi saturi e di colesterolo, oltre ad un aumentato consumo di vegetali e di cibi con elevato contenuto di fibre. L'apporto di grassi dovrebbe rappresentare <30% delle calorie giornaliere totali (di cui i grassi saturi dovrebbero essere <5-6%) e quello di colesterolo dovrebbe essere inferiore ai 300 mg al dì. Oltre alla dieta dovrebbe essere raccomandata una regolare attività fisica di tipo aerobico (come bicicletta, nuoto, jogging), da praticare per 40 minuti circa 3-4 volte a settimana, poiché tale attività, insieme alla dieta, si è rivelata capace di ridurre in modo significativo i valori lipidici (23).

Nei pazienti con dislipidemia persistente nonostante la dieta e la regolare attività fisica, soprattutto se con rischio cardiovascolare di base moderato o elevato, è opportuno consigliare una modifica della terapia antiretrovirale introducendo farmaci con un minore impatto sui parametri lipidici. Tale modifica della cART, ovviamente, può essere effettuata solo se il nuovo regime farmacologico è sempre in grado di garantire la piena efficacia virologica.

Nell'ambito degli inibitori nucleosidici/nucleotidici

della transcriptasi inversa (NRTI), i dati della letteratura hanno evidenziato generalmente una riduzione dei valori di trigliceridi, colesterolo totale ed LDL sostituendo stavudina, didanosina o zidovudina con tenofovir (preferibile) o abacavir (in alternativa, se il test HLA B*5701 è negativo) (24, 25). Tra gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI), efavirenz è associato più spesso a dislipidemia e può essere sostituito, con effetti favorevoli sui parametri lipidici, da altri NNRTI (quali nevirapina, etravirina o rilpivirina) o da un inibitore dell'integrasi (raltegravir) (26-30).

Gli inibitori della proteasi *boosterati* con ritonavir (PI/r) sono i farmaci più spesso associati a ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia e gli studi di *switch* hanno dimostrato che si può ottenere un miglioramento significativo della dislipidemia sostituendo il PI/r con un altro PI a minor impatto sull'assetto lipidico (atazanavir, atazanavir/r, darunavir/r), con un NNRTI (nevirapina, etravirina, rilpivirina) o con un inibitore dell'integrasi (raltegravir, elvitegravir/cobicistat) (31-39).

Gestione del rischio cardiovascolare: terapia ipolipemizzante e antiaggregante

La terapia ipolipemizzante nei pazienti con dislipidemia è raccomandata quando le modificazioni dello stile di vita e lo *switch* della cART sono inefficaci o non praticabili, o quando si ha un'iperlipidemia severa tale da richiedere un intervento terapeutico urgente. I fibrati rappresentano il trattamento farmacologico elettivo per l'ipertrigliceridemia e per l'iperlipidemia mista, mentre le statine (e in alternativa l'ezetimibe) sono i farmaci raccomandati per l'ipercolesterolemia.

Le Linee Guida dell'ACC-AHA del 2013 raccomandano il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia con statine in quattro possibili situazioni cliniche: 1) diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (infarto miocardico o *ictus* cerebrale); 2) diagnosi di diabete mellito ed età compresa tra 40 e 75 anni; 3) colesterolo LDL >190 mg/dL; 4) rischio a 10 anni di malattia cardiovascolare (secondo lo *score* ACC-AHA) elevato (ovvero $\geq 7.5\%$) (40). Le Linee Guida EACS del 2015 raccomandano la terapia con statina nel soggetto HIV-positivo se il colesterolo LDL è >115 mg/dL e si verifica una di queste tre condizioni: 1) diagnosi di malattia cardiovascolare; 2) diagnosi di diabete mellito tipo

II; 3) rischio cardiovascolare (secondo lo score di Framingham) moderato o elevato (ovvero $\geq 10\%$) (12). Le Linee Guida per la gestione dell'iperlipidemia dell'*European Society of Cardiology-European Atherosclerosis Society* (ESC-EAS) del 2011 sono ancora più stringenti, in quanto considerano tutti i pazienti con infezione da HIV come soggetti a rischio cardiovascolare elevato e dunque raccomandano la terapia con statina sempre nel caso in cui il colesterolo LDL sia >100 mg/dL (41).

La gestione della terapia ipolipemizzante nel paziente sottoposto a cART è complessa per le potenziali interazioni di questi farmaci (soprattutto delle statine) con gli antiretrovirali (NNRTI e PI/r), per il rischio di effetti collaterali o tossicità e per la frequente ridotta aderenza dei pazienti ai trattamenti polifarmacologici. Le statine, con i relativi dosaggi, raccomandate per il trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti che assumono cART, sono elencate nella Tabella 2.

Una recente meta-analisi ha valutato l'efficacia e la tollerabilità delle statine in 736 pazienti HIV-positivi sottoposti a cART e inclusi in 18 *trials* clinici. Le statine sono risultate efficaci e ben tollerate quando il loro dosaggio era corretto in base alle potenziali interazioni con la cART e la maggiore efficacia nel ridurre i livelli del colesterolo totale è stata evidenziata dalla rosuvastatina a 10 mg/die e dall'atorvastatina a 10 mg/die (42).

C'è una sufficiente evidenza scientifica che nella popolazione generale le statine possono rallentare la progressione della malattia aterosclerotica e ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, non solo tramite la loro azione ipolipemizzante, ma anche attraverso un effetto anti-infiammatorio e immuno-modulatorio. Recenti studi hanno dimostrato che le statine possono ridurre in modo significativo i livelli sierici di alcuni *marker* infiammatori sistemici anche nei pazienti HIV-positivi, oltre alla velocità di progressione dell'aterosclerosi (43-45).

In uno studio randomizzato e in doppio cieco, 40 pazienti HIV-positivi con aterosclerosi coronarica subclinica, evidenza di infiammazione della parete aortica mediante studio PET, e valori normali del colesterolo LDL, sono stati trattati con atorvastatina o placebo per un anno. La statina non ha prodotto effetti evidenti sull'infiammazione della parete arteriosa, ma ha condotto ad una riduzione significativa del volume della placca coronarica non calcifica e del numero delle placche ad elevato rischio di rot-

Statina	Dosaggio giornaliero	Note
Atorvastatina	10-80 mg	Usare bassi dosaggi con i Pls e con EVG/c (max 40 mg)
		Usare alti dosaggi con gli NNRTIs
Rosuvastatina	5-40 mg	Usare bassi dosaggi con i Pls e con EVG/c (max 20 mg)
Pravastatina	40-80 mg	Usare alti dosaggi tranne che in associazione a darunavir/ritonavir (in questo caso non superare i 40 mg al di)
Fluvastatina	40-80 mg	Usare alti dosaggi
Simvastatina	10-40 mg	Controindicata con i Pls e con EVG/c Usare alti dosaggi con gli NNRTIs

Pls, inibitori della protease *boosterati* con ritonavir o cobicistat; EVG/c, elvitegravir/cobicistat; NNRTIs, inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa.

Tabella 2. Statine raccomandate per la terapia dell'ipercolesterolemia nei pazienti HIV-positivi sottoposti a terapia antiretrovirale.

tura rispetto al placebo (46).

Altri lavori hanno però condotto a risultati non del tutto concordi. Lo studio randomizzato SATURN ha valutato gli effetti della rosuvastatina versus placebo in 147 soggetti HIV-positivi sottoposti a cART e con colesterolo LDL nella norma, ma evidenza di infiammazione o immunoattivazione sistemica. Dopo 6 mesi di trattamento, la rosuvastatina ha prodotto rispetto al placebo una riduzione significativa di alcuni marcatori di infiammazione e immunoattivazione (come CD14 solubile e fosfolipasi A2), ma non di altri (come proteina C-reattiva, IL-6 e D-dimero) (45, 47).

Anche la terapia anti-aggregante con acido acetil-salicilico ha evidenziato favorevoli effetti sull'immunoattivazione nei pazienti con infezione da HIV. Uno studio caso-controllo ha dimostrato che dopo una settimana di trattamento con aspirina a basso dosaggio, in questi pazienti si ottiene una significativa riduzione non solo della attivazione e aggregabilità piastrinica, ma anche dei marcatori di attivazione dei monociti e dei linfociti T (48).

Nonostante gli evidenti effetti favorevoli di statine e acido acetilsalicilico, i dati della coorte CISAI hanno invece evidenziato come in Italia la prescrizione di questi farmaci nei pazienti HIV-positivi sia subottimale e come solo circa il 50% dei pazienti che necessitano di questi trattamenti in base al loro rischio cardiovascolare siano effettivamente trattati con questi farmaci (49).

In conclusione, come suggerimento per la pratica clinica si raccomanda di considerare sempre la terapia ipolipemizzante con statine nei pazienti HIV-positivi con ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare da intermedio ad elevato (ovvero >2.5%

secondo lo score ACC-AHA). In particolare tale terapia è raccomandata nei pazienti con diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica, diabete mellito, rischio cardiovascolare elevato (ovvero >7.5% secondo lo score ACC-AHA) o colesterolo LDL >190 mg/dL (12, 22, 40).

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico o equivalenti dovrebbe sempre essere considerata, se non controindicata, nei pazienti HIV-positivi con diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o in età maggiore di 50 anni e con rischio cardiovascolare da intermedio ad elevato (ovvero >2.5% secondo lo score ACC-AHA) (12, 41). ■

BIBLIOGRAFIA

1. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. *Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1*. *Lancet* 2002; 360: 1747-8.
2. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. for The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
3. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2506-12.
4. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, et al. *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
5. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. *Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic)*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 590-8.
6. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, et al. *Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study*. *Eur J Med Res* 2000; 5: 329-33.
7. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al. *The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection*. *Stroke* 2007; 38: 2477-84.
8. Stein JH. *Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 115-23.
9. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study*. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133-44.
10. DAD Study Group. *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration*. *Lancet* 2008; 371: 1417-26.
11. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Versione del 17 Dicembre 2015*. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf
12. *European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 8.0, October 2015*. Available at: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf
13. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study*. *HIV Med* 2006; 7: 218-30.
14. Markowicz S, Delforge M, Necsői C, et al. *Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations*. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(Suppl 3): 19515.
15. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AI, et al. *Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL), and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models*. *HIV Med* 2016; 17: 289-97.
16. Raggi P, De Francesco D, Manicardi M, et al. *Prediction of hard cardiovascular events in HIV patients*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3515-18.
17. Monroe AK, Haberlen SA, Post WS, et al. *Cardiovascular disease risk scores' relationship to subclinical cardiovascular disease among HIV-infected and HIV-uninfected men*. *AIDS* 2016; 30: 2075-84.
18. Crane HD, Nance R, Delaney JA, et al. *Comparing cardiovascular disease risk scores for use in HIV-infected individuals*. *Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*; February 2016; Boston, Massachusetts, United States 2016. Available at: http://www.natap.org/2016/CROI/croi_220.htm

19. Calza L, Manfredi R, Verucchi G. *Myocardial infarction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis and clinical management*. *AIDS* 2010; 24; 789-802.
20. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. *HIV and coronary heart disease*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 511-23.
21. Rasmussen LD, Hellenberg M, May MT, et al. *Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking*. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1415-23.
22. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. *Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1451-65.
23. 2013 American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) *Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S76-99.
24. Domingo P, Labarga P, Palacios R et al. *Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results*. *AIDS* 2004; 18: 1475-8.
25. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J et al. *A randomized, comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for thymidine analogue in persons with lipodystrophy*. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
26. Parienti JJ, Massari V, Rey D et al. for the SIROCCO Study Team. *Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study*. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 263-6.
27. Waters L, Fisher M, Winston A et al. *A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine*. *AIDS* 2011; 25: 65-71.
28. Casado JL, de Los Santos I, Del PalacioMet al. *Lipid-lowering effect and efficacy after switching to etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART*. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 1-9.
29. Mills AM, Cohen C, Dejesus E et al. *Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens*. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 216-23.
30. Gupta SK, Mi D, Moe SM et al. *Effects of switching from efavirenz to raltegravir on endothelial function, bone mineral metabolism, inflammation, and renal function: a randomized, controlled trial*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64: 279-83.
31. Nguyen ST, Eaton SA, Bain AM et al. *Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highlyactive antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus*. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 323-30.
32. Sension M, Andrade Neto JL et al. *Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 153-62.
33. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM et al. *Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients*. *AIDS* 2009; 23: 1349-57.
34. Negrodo E, Paredes R, Bonjoch A et al. *Benefit of switching from a protease inhibitor (PI) to nevirapine in PI-experienced patients suffering acquired HIV-related lipodystrophy syndrome (AHL): interim analysis at 3 months of follow-up*. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 3): 23-8.
35. Calza L, Manfredi R, Colangeli V et al. *Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidemia*. *AIDS* 2005; 19: 1051-8.
36. Echeverria P, Bonjoch A, Puig J et al. *Randomised study to assess the efficacy and safety of once-daily etravirine-based regimen as a switching strategy in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing regimen*. *Etraswitch study*. *PLoS One* 2014; 9: e84676.
37. Palella FJ, Fisher M, Tebas P et al. *Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants*. *AIDS* 2014; 28: 335-44.
38. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al. *Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study*. *AIDS* 2010; 24: 1697-707.
39. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J et al. *Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomized, open-label, phase 3b, non-inferiority trial*. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 581-9.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013/AHA *Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
41. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. *ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Atherosclerosis* 2011; 217: 3-46.
42. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, et al. *Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis*. *Eur Heart J* 2016; 37: 3600-9.
43. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. *High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial*. *J Infect Dis* 2011; 203: 756-64.

44. Calza L, Trapani F, Bartoletti M, et al. *Statin Therapy Decreases Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Tumor Necrosis Factor- α in HIV-Infected Patients Treated With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors*. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 153-61.
45. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. *Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 588-95.
46. Lo J, Lu MT, Inhenachor EJ, et al. *Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet HIV* 2015; 2: e52-63.
47. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, et al. *Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy*. *J Infect Dis* 2014; 209: 1156-64.
48. O'Brien M, Montenont E, Hu L, et al. *Aspirin attenuates platelet activation and immune activation in HIV-1-infected subjects on antiretroviral therapy: a pilot study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 280-8.
49. De Socio G, Ricci E, Parruti G, et al. *Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study*. *Infection* 2016; 44: 589-97.