

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

- Pag 1 | Infezione da HIV e gestione delle malattie cardiovascolari: molta strada ancora da fare  
| *Paolo Bonfanti*
- Pag 2 | Lo stroke cerebrale in HIV: una co-morbidità emergente  
| *Paolo Maggi*
- Pag 5 | Gestione del rischio cardiovascolare nel paziente HIV positivo  
| *Leonardo Calza*
- Pag 13 | Caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche degli HIV *Late Presenters*  
| *Filippo Castelnovo*
- Pag 19 | La geriatria nell'infezione da HIV: multimorbidità, politerapia e prevenzione primaria in soggetti di età superiore a 65 anni.  
| *Rachele Biagini*

# JHA

## Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE  
2017 Volume 2 – Numero 1 - marzo 2017

### Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco  
Antonio Di Biagio, Genova  
Paolo Maggi, Bari  
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)

### Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania  
Giordano Madeddu, Sassari  
Giancarlo Orofino, Torino  
Giovanni Penco, Genova  
Giuseppe De Socio, Perugia  
Canio Martinelli, Firenze  
Giustino Parruti, Pescara  
Francesca Vichi, Firenze

### Editorial Committee

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

### Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

### Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

### Editor

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

### Managing Director

Roberto Maestri

### Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

### Graphic

Concreo Srl, Varese

### Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (Mi)

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

ISSN 2499-5819  
Journal of HIV and ageing

Progetto realizzato con educational grant di



Bristol-Myers Squibb



# Triumeq<sup>®</sup> ▼

dolutegravir/abacavir/  
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00\* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)  
\*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente  
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.  
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>.

# Infezione da HIV e gestione delle malattie cardiovascolari: molta strada ancora da fare

## HIV infection and management of cardiovascular disease: still a long way to go

**Paolo Bonfanti, Chiara Molteni**

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco

A più di venti anni dalla introduzione della HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) si può finalmente affermare, senza possibilità di essere smentiti, che una grande sfida è stata vinta: la sopravvivenza di una persona HIV-positiva si avvicina oggi di molto a quella di una persona non infetta, soprattutto nei paesi economicamente più avanzati (1). E questo importante risultato è testimoniato dal fatto che la principale causa di morbilità e mortalità è costituita oggi, anche tra i soggetti HIV-positivi, dalle cosiddette "Non-Communicable Diseases": gli eventi non AIDS-correlati superano per frequenza le malattie opportuniste legate all'AIDS (2). In relazione ad alcune caratteristiche epidemiologiche e patogenetiche della malattia da HIV, quali ad esempio uno stato di infiammazione cronica persistente, la frequenza di molte di queste co-morbosità è più elevata rispetto alla popolazione generale. Tra queste, in particolare, le malattie cardio- e cerebro-vascolari rappresentano una delle sfide cliniche più importanti, considerato anche il progressivo invecchiamento della popolazione HIV-positiva. Su questo numero di JHA compaiono due rilevanti contributi che affrontano questa tematica (3,4).

In questo campo molto si è fatto in termini di approcci preventivi, precoce identificazione della patologia e sviluppo di farmaci antiretrovirali con un miglior profilo in termini di tossicità metabolica. Tuttavia, molta strada rimane ancora da fare, soprattutto sul versante della comprensione e degli interventi relativi ad uno dei più

importanti meccanismi patogenetici degli eventi cardiovascolari: l'infiammazione.

Lo studio REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV) è probabilmente il più importante studio su questo tema in quanto vuole indagare anche gli effetti anti-infiammatori delle statine (5). Lo studio è attualmente in corso con lo scopo di valutare l'efficacia di pitavastatina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti HIV-positivi asintomatici, senza storia di malattia cardiovascolare. È previsto l'arruolamento di 6500 pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni che verranno assegnati in modo casuale a ricevere pitavastatina 4 mg al giorno o placebo, con un periodo di follow-up pianificato di 6 anni. La pitavastatina è una statina di più recente introduzione che per le sue caratteristiche farmacocinetiche ha scarse interazioni con farmaci antiretrovirali (6). L'end-point composito definito nello studio prevede l'analisi delle morti per malattia cardiovascolare e l'incidenza di eventi quali l'infarto miocardico, l'angina instabile, l'ictus e la rivascolarizzazione arteriosa. È prevista anche la conduzione di un sotto-studio su 800 partecipanti che valuterà gli effetti della pitavastatina sulla placca coronarica, l'infiammazione vascolare e l'attivazione del sistema immunitario. I risultati di questo studio, per gli end-point previsti e per le sue dimensioni, potranno avere ricadute rilevanti per la comprensione della patogenesi degli eventi cardiovascolari nei pazienti HIV-positivi e per la pratica clinica. ■

**Autore per la corrispondenza:**

**Paolo Bonfanti**  
Struttura Complessa di Malattie Infettive ASST di Lecco, Ospedale Alessandro Manzoni Via dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco, Italy  
[pa.bonfanti@asst-lecco.it](mailto:pa.bonfanti@asst-lecco.it)

**Keywords:**  
HIV, Malattia Cardiovascolare, Infiammazione, Statine

JHA 2017; 2(1): 1

DOI: 10.19198/JHA31421

### BIBLIOGRAFIA

1. Gueller A, Moser A, Calmy A et al. *Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population.* AIDS 2017; 31: 427-36.
2. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD et al. *Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV.* AIDS 2010; 24:697-706.
3. Calza L. *Gestione del rischio cardiovascolare nel paziente HIV-positivo.* JHA 2017; 2 (1): 5-12.
4. Maggi P. *Lo stroke cerebrale in HIV: una co-morbosità emergente.* JHA 2017; 2 (1): 2-4
5. Gilbert JM, Fitch KV, Grinspoon SK. *HIV-Related Cardiovascular Disease, Statins, and the REPRIEVE Trial.* Top Antivir Med 2015; 23: 146-9.
6. Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. *Pitavastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor.* Ann Pharmacother 2010; 44: 507-14.

# Lo stroke cerebrale in HIV: una co-morbidity emergente

## Cerebral stroke in HIV: an emergent co-morbidity

**Paolo Maggi**

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Paolo Maggi**  
Clinica delle Malattie  
Infettive,  
Università degli Studi  
di Bari  
Piazza Giulio Cesare 11  
70124 Bari, Italy  
[p\\_maggi@yahoo.com](mailto:p_maggi@yahoo.com)

**Keywords:**  
ischemic stroke,  
hemorrhagic stroke,  
HIV

**Potenziati conflitti  
di interesse:** Paolo Maggi  
ha ricevuto grants da  
AbbVie, BMS, Gilead  
Sciences,  
Janssen, MSD,  
ViiV Healthcare.

JHA 2017; 2(1): 2-4

DOI: 10.19198/JHA31422

**Riassunto**

Lo stroke cerebrale, ischemico o emorragico, sta emergendo negli ultimi anni come una co-morbidity meritevole di essere considerata e studiata attentamente nelle persone che vivono con l'HIV.

Una serie di evidenze dimostrano che si tratta di un fenomeno emergente, legato all'invecchiamento di questa popolazione, anche se sembra comparire in un'età inferiore rispetto alla popolazione generale. La maggior parte degli studi pongono in evidenza il ruolo dei classici fattori di rischio, ma anche dello stadio di malattia (una diagnosi di AIDS, un basso livello di CD4, una carica virale HIV non completamente soppressa). Non sembra invece, almeno al momento, emergere un ruolo della terapia antiretrovirale tra i fattori di rischio. Certamente si tratta di un argomento destinato ad assumere un ruolo importante tra le co-morbidity correlate all'HIV.

**Abstract**

*In the last years, cerebral stroke, both ischemic and hemorrhagic, is emerging as a co-morbidity that needs to be attentively considered and studied in persons living with HIV.*

*A body of evidence demonstrates that it is an emerging phenomenon, tied to the ageing of this population, even if it seems to occur at a younger age as compared to the general population. The majority of the studies highlights the role of traditional risk factors, and in addition the stage of the disease (AIDS diagnosis, low CD4 cell count, not completely suppressed HIV viral load). Up to date, antiretroviral therapy is not included among potential risk factors. Undoubtedly, we are dealing with a topic bound to assume a major role among HIV-related co-morbidities.*

Lo stroke cerebrale, ischemico o emorragico, sta emergendo negli ultimi tre-quattro anni come una co-morbidity meritevole di essere considerata e studiata attentamente in persone che vivono con l'HIV.

Già in uno studio del 2011 (1), condotto su pazienti ricoverati tra il 1997 e il 2006, e con diagnosi di dimissione primaria di stroke, fu osservato che i pazienti HIV costituivano lo 0.09% nel 1997 rispetto allo 0.15% nel 2006 ( $p < 0.0001$ ). E mentre il numero complessivo di ospedalizzazioni per stroke nel periodo di osservazione calava del 7%, quello degli HIV aumentava del 60% (da 888 a 1425). Gli stroke ischemici aumentavano dallo 0.08% nel 1997 allo 0.18% nel 2006 ( $p < 0.0001$ ), anche se la proporzione di stroke emorragici non sembrava allora subire variazioni di rilievo. Gli autori concludevano che nell'ultima decade vi era stato un aumento sostanziale e significativo delle ospedalizzazioni per stroke

fra i pazienti HIV, con importanti ricadute di salute pubblica e socio-economiche.

Una più recente review del 2013 (2) evidenziava che lo stroke ischemico sta emergendo come una complicazione neurologica di particolare rilevanza in HIV ed è correlata all'invecchiamento della popolazione e allo stato di infiammazione cronica dei pazienti. Questa revisione suggeriva anche il possibile ruolo della prolungata esposizione alla terapia antiretrovirale.

Tuttavia, in uno studio eseguito nel 2013 (3) su un'ampia coorte del North Carolina, in cui si osservava un'incidenza di eventi cerebrovascolari di 2.26/1000 anni-persona, superiore di 1.5 volte quella della popolazione generale, ed un'età mediana assai bassa (48 anni) al momento dell'evento, all'analisi multivariata erano associati ad un aumentato rischio di stroke l'età, l'ipertensione, la dislipidemia, una recente conta di CD4  $\leq 200$  cell/

Covariata	Hazard ratio aggiustato	IC 95%	P
<b>Età (per 1 anno)</b>	1.07	1.04-1.09	<0.01
<b>Sesso M (rif. F)</b>	0.76	0.47-1.22	0.3
<b>Etnia (rif. Caucasio)</b>			
Nero	2.01	1.21-3.35	0.03
Ispanico	0.97	0.37-2.55	0.9
Altro	1.54	0.53-4.43	0.4
<b>Carica virale HIV (per 1 log) aggiornata</b>	1.08	1.01-1.15	0.03
<b>CD4 (per 100 cell/mm<sup>3</sup>)</b>	0.88	0.81-0.97	0.01
<b>Fumo attuale (rif. N)</b>	2.23	1.46-3.39	<0.01
<b>Diabete S (rif. N)</b>	2.74	1.58-4.77	<0.01
<b>Ipertensione trattata S (rif. N)</b>	1.48	0.86-2.54	0.1
<b>Dislipidemia trattata S (rif. N)</b>	1.52	0.77-3.00	0.2
<b>Colesterolo totale (per 10 mg/dL)</b>	1.02	0.97-1.07	0.4
<b>Colesterolo HDL (per 10 mg/dL)</b>	0.90	0.74-1.09	0.3

**Tabella 1.** Fattori associati con stroke (da Crane et al., 8).

mm<sup>3</sup>, una recente carica virale HIV-RNA >400 copie/mL, mentre la terapia antiretrovirale non sembrava associata al rischio cerebrovascolare.

Ulteriori dati sono emersi dal Veterans Aging Cohort Study (4) che ha analizzato i fattori di rischio demografici, le co-morbidità, l'uso di sostanze, i biomarkers per HIV, in relazione ai 910 eventi ischemici cerebrali registrati da ottobre 2003 a dicembre 2009: 340 tra i 25434 soggetti HIV positivi (tasso di incidenza 2.79/1000 anni-persona) e 540 tra i 51401 controlli (tasso di incidenza 2.25/1000 anni-persona). Il primo dato emerso è stata la maggior incidenza tra i veterani HIV positivi rispetto a quelli negativi (hazard ratio 1.17, intervallo di confidenza (IC) al 95% 1.01-1.36). La mediana dei CD4 era pari a 358 cell/μl, la maggior parte dei pazienti aveva AIDS, l'età mediana era decisamente bassa (48 anni), e alcuni eventi erano correlati a vasculopatie HIV-associate o co-infezioni virali. Molti pazienti presentavano multipli fattori di rischio vascolare.

In uno studio inglese di quest'anno (5), eseguito in un singolo centro con disegno caso-controllo, è stata trovata un'associazione fra l'uso di stupefacenti, la replica di HIV, i classici fattori di rischio e lo stroke ischemico. La terapia antiretrovirale, al contrario, non risultava associata.

Anche in una recente metanalisi (6) sono stati valutati cinque studi eleggibili, per una casistica totale di 5.310.426 persone-anno dal 1985 al 2010. Sono stati individuati 724 casi di stroke, tutti in pazienti

relativamente giovani. Una diagnosi clinica di AIDS e una conta di CD4 <200 cell/mm<sup>3</sup> erano fattori di rischio. La terapia antiretrovirale, anche in quest'analisi, non sembrava implicata nel rischio.

Ma è stato soprattutto al CROI 2016 che lo stroke ha fatto da protagonista nell'ampia sessione dedicata alle co-morbidità.

Felicia Chow, presentando la casistica della coorte AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) (7), riporta un tasso di stroke e ischemia transitoria più elevato rispetto ad individui non infetti della stessa età (1.69/1000 anni-paziente), con un'incidenza maggiore per il sesso femminile e l'etnia nera. Fattori di rischio predisponenti, nella casistica presentata, sono risultati colesterolo LDL elevato e ipertensione, che incrementerebbero di 2.5 volte il rischio, ma anche fumo di sigaretta e disfunzione renale. Una carica virale per HIV non soppressa avrebbe comunque il maggior impatto sul rischio relativo di stroke/ischemia transitoria. Non mancano tuttavia in questo studio alcune contraddizioni: inspiegabilmente il sovrappeso/obesità avrebbe un ruolo protettivo, mentre non sembrerebbero a maggior rischio i diabetici.

In un'altra casistica statunitense presentata da Crane (8), gli stroke sembrano essere prevalentemente ischemici (81%). Anche in questo caso gli eventi sono legati a età, etnia nera, fumo, bassi CD4 e carica virale HIV non soppressa. In questa casistica compare tuttavia il ruolo del diabete (tabella 1).

Considerato il ruolo dello stato di malattia, gli autori suggeriscono l'importanza di iniziare la terapia antiretrovirale precocemente, anche per il ruolo protettivo che questa avrebbe sullo stroke.

Nella casistica europea raccolta nella coorte D:A:D: presentata da Hatleberg (9), l'incidenza complessiva è di 1.74/1000 anni-persona. Anche in questo studio è prevalente lo stroke ischemico (50%). In generale, gli stroke risultano ancora una volta correlati all'età più avanzata, all'ipertensione, a bassi livelli di CD4 e ad una carica virale non soppressa. In particolare, gli stroke emorragici sono associati all'ipertensione arteriosa, ma anche a un basso filtrato glomerulare, mentre gli stroke ischemici sono associati ai fattori di rischio cardiovascolare classici. La capacità predittiva dei fattori considerati non è diversa per i due tipi di stroke, con l'eccezione del sesso maschile, che ha una maggior capacità predittiva per lo stroke ischemico, e dell'uso di sostanze stupefacenti per endovena, associato allo stroke emorragico.

Controcorrente appare invece uno studio spagnolo (10), che mostra una diminuzione dell'incidenza di stroke emorragici e ischemici, tanto nella popolazione generale, quanto in quella HIV, probabilmente per una migliore gestione del rischio, ma con l'eccezione dei pazienti HIV positivi co-infetti con HCV, che mostrano un incremento netto del rischio di stroke ischemico.

Interessante, per i suoi risvolti applicativi, è anche il lavoro di Janjua (11), che mostra come un precedente riscontro di placca non calcifica alla tomografia computerizzata carotidea, indicativa quindi di impegno vascolare prevalentemente infiammatorio, correli con un successivo maggior rischio di stroke nei soggetti HIV rispetto alla popolazione libera. Gli autori concludono che è auspicabile una diagnostica precoce della presenza di placche carotidiche in pazienti HIV.

In conclusione, da questa breve carrellata che illustra i principali studi che sono comparsi sull'argomento stroke negli ultimi anni, cioè da quando è comparso alla ribalta, possiamo certamente affermare che si tratta di un fenomeno emergente, legato all'invecchiamento della popolazione delle persone che vivono con l'HIV, anche se sembra comparire in un'età inferiore rispetto alla popolazione generale. La maggior parte degli studi concordano non solo sul ruolo dei classici fattori di rischio, ma anche sull'influenza dello stadio di malattia, e precisamente della diagnosi di AIDS, di un basso livello di CD4 e di una carica virale non completamente soppressa. Non sembra invece, almeno al momento, emergere in maniera convincente un ruolo della terapia antiretrovirale tra i fattori di rischio. Certamente si tratta di un argomento destinato ad assumere un ruolo importante tra le co-morbidità correlate all'HIV. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Oviagele B, Nath A. *Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection*. *Neurology* 2011; 76: 444-50.
2. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. *HIV stroke risk: evidence and implications*. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 61-70.
3. Vinikoor MJ, Napravnik S, Floris-Moore M, Wilson S, Huang DY, Eron JJ. *Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the South-Eastern United States*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1068-74.
4. Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, et al. *Veteran Aging Cohort Study. HIV status and the risk of ischemic stroke among men*. *Neurology* 2015; 84: 1933-40.
5. Silva-Pinto A, Costa A, Serrão R, Sarmiento A, Abreu P. *Ischaemic stroke in HIV-infected patients: a case-control study*. *HIV Med* 2016; doi: 10.1111/hiv.12415. (Epub ahead of print).
6. Behrouz R, Topel CH, Seifi A, et al. *Risk of intracerebral hemorrhage in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis*. *J Neurovirol* 2016; 22: 634-40.
7. Chow F. *Stroke incidence highest in women and black HIV-infected participants in ALLRT Cohort*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
8. Crane HM, Chow F, Becker KJ, et al. *Design, implementation and findings of next generation stroke adjudication in HIV*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
9. Hatleberg CL, Kamara D, Ryom L, et al. *Difference in predictors for ischaemic and haemorrhagic strokes in HIV+ individuals*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
10. Berenguer J, Alvaro-Meca A, Diaz A, Micheloud D, Resino S. *Stroke in HIV-infected patients in the combination antiretroviral therapy era. Incidence and mortality decreased among HIV monoinfected but increased among HIV/HCV*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
11. Janjua SA, Staziaki PV, Hennessy O, et al. *Incidental carotid plaque in HIV and an increase in subsequent cerebrovascular events*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.

# 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](mailto: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-positive (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	<b>Controindicata</b> 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](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](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](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 lipoatrophy*. *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- $\alpha$  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.

# Caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche degli HIV Late Presenters

## Demographic, clinical and therapeutic features of HIV Late Presenters

Filippo Castelnovo

U O di Malattie Infettive, Spedali Civili di Brescia

### Riassunto

Un importante problema di salute pubblica è la diagnosi tardiva dell'infezione da HIV che comporta una più elevata probabilità di trasmissione comunitaria, un incremento di morbilità e mortalità ed un maggior utilizzo di risorse. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare le dimensioni del riscontro tardivo di HIV e di descrivere i dati demografici e clinici degli HIV Late Presenter (LP) in una singola Unità di Malattie Infettive.

Di 262 nuove diagnosi riportate tra il 2011-2016, 124 pazienti (47%) erano LP, 87 (70%) con malattia evoluta (AHD). L'età mediana dei LP era di 45 anni, il 77% di sesso maschile e il 31% di nazionalità straniera. Globalmente, la trasmissione sessuale costituiva il principale fattore di rischio (87%), l'utilizzo di droghe per via endovenosa il 5%. Il fattore significativamente associato a LP era l'età maggiore di 50 anni nei LP (OR 4.8, IC 95% 2.6-9.0,  $p < 0.01$ ). Tra i LP, 50 pazienti (40%) hanno manifestato alla presentazione una malattia AIDS definente. Quattro pazienti sono deceduti durante la degenza ospedaliera e 1 nel corso del follow-up.

Anziani e pazienti che avevano acquisito l'infezione per via sessuale hanno mostrato un più alto rischio di presentazione tardiva. Una più efficace offerta del test e un intervento mirato a queste popolazioni sono necessarie per ottimizzare l'accesso precoce alle cure e al trattamento.

### Abstract

*An important problem of public health is the late HIV diagnosis which involves a higher probability of community transmission, an increased morbidity and mortality and a greater use of resources. The aim of the study was to evaluate the extent of late presentation and to describe demographic and clinical features among HIV Late Presenters (LP) in a single Unit of Infectious Disease.*

*In 2011–2016, out of 262 new diagnoses reported, 124 patients (47%) were LP; among these, 87 (70%) had advanced HIV disease (AHD). Median age was 45 years, males represented 77% of this sample; 31% were foreigners. Overall, sexual transmission was the main risk factor for HIV acquisition (87%), whereas intravenous drug use was present in 5% of patients. Age >50 years was the main risk factor for being LP (OR 4.8, 95% CI 2.6-9.0,  $p < 0.01$ ). Among LP, 50 (40%) had an AIDS defining condition. Four patients died during the Hospital stay and 1 in the follow-up period.*

*Older people and subjects who acquired HIV by sexual transmission showed a higher risk of late HIV diagnosis. An active offer of HIV testing and targeted interventions focused on these populations are needed to optimize early access to care and treatment.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Filippo Castelnovo**  
U O di Malattie Infettive,  
Spedali Civili di Brescia  
P.zza Spedali Civili 1,  
25123 Brescia, Italy  
[filippo.castelnovo@tiscali.it](mailto:filippo.castelnovo@tiscali.it)

### Keywords:

HIV infection,  
Late Presenters,  
risk factors, cART

JHA 2017; 2(1): 13-18

DOI: 10.19198/JHA31424

### Introduzione

In Italia e in Europa è riportata un'elevata frequenza di diagnosi tardive dell'infezione da HIV (1,2).

I *late presenters* (LP) hanno una più elevata frequenza di infezioni opportunistiche (3), una minor efficacia viro-immunologica della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) (4-5), una più limitata aspettativa di vita (6), un'aumentata morbilità e mortalità HIV correlata (7). Effettuano più complessi

trattamenti (8) con conseguenti maggiori costi per la sanità pubblica (10-11) e costituiscono la principale fonte di trasmissione in rapporto alla non conoscenza dell'infezione (12).

Per contro, il riscontro precoce dell'infezione e l'inizio della cART migliora l'immunoricostruzione, le aspettative e la qualità di vita, riportandole al livello della popolazione generale (13-14).

L'European Presenter Consensus working group ha

	Non LP (n=138, 53%)	LP (n=124, 47%)	Totale (n=262)	P
<b>Sesso</b>				
M	110 (80)	95 (77)	205 (78)	0.54
F	28 (20)	29 (23)	57 (22)	
<b>Età (anni)</b>				
<30	49 (35)	17 (14)	66	<0.0001
30-40	40 (29)	34 (27)	74	
40-50	33 (24)	26 (21)	59	
>50	16 (12)	47 (38)	63	
<b>Provenienza</b>				
Italia	96 (69)	85 (69)	181 (69)	0.06
Africa Sub-Sahariana	15 (11)	24 (19)	39 (15)	
America latina	12 (9)	4 (3)	16 (6)	
Est Europa	7 (5)	3 (2)	10 (4)	
Altro	8 (6)	8 (7)	16 (6)	
<b>Fattore di rischio per l'acquisizione di HIV</b>				
Omosessuali	60 (44)	55 (45)	115 (44)	0.02
Eterosessuali	53 (38)	61 (49)	114 (43)	
Tossicodipendenti	8 (6)	4 (3)	12 (5)	
Non dichiarato	17 (12)	4 (3)	21 (8)	
<b>Motivo del test</b>				
Sintomi	50 (36)	57 (46)	107(41)	0.32
Comportamenti a rischio	50 (36)	33 (27)	83 (32)	
Chirurgia	11 (8)	9 (7)	20 (8)	
Curiosità	9 (4)	3 (2)	12 (5)	
Gravidanza	3 (2)	3 (2)	6 (1)	
Non riportato	19 (14)	15 (12)	34 (13)	
LP=late presenters				

**Tabella 1.** Caratteristiche socio-demografiche e epidemiologiche dei 262 nuovi riscontri.

proposto nel 2011 una comune definizione di LP, ponendo fine a diverse interpretazioni di questa condizione (15).

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'impatto della presentazione tardiva per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e i fattori di

rischio, le principali infezioni opportunistiche e la mortalità, la risposta viro-immunologica alla cART nella coorte ospedaliera della 1ª Unità Operativa (UO) di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia.

### Pazienti e metodi

Lo studio retrospettivo ha riguardato tutti i nuovi riscontri di infezione da HIV-1 che hanno avuto accesso alla 1ª UO di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia nel periodo 2011-2015. Di ogni paziente sono stati rilevati i dati socio demografici ed epidemiologici, le diagnosi e i ricoveri ospedalieri, la data di inizio della cART, il tipo di cART, il follow up dell'infezione e dell'efficacia viro-immunologica. I dati sono stati raccolti in un data base di uso abituale (NetCare Ver.1.5.12 Healthware, Salerno).

La *Late presentation* è stata definita secondo le raccomandazioni del European Late Presenter Consensus working group (15). Quindi i pazienti LP sono stati definiti come coloro che si presentavano con una conta CD4+ <350 cellule o un evento definente AIDS (ADE); i pazienti LP con *advanced HIV disease* (AHD) erano quelli con una conta CD4+ <200 cellule o con ADE alla presentazione dell'infezione. Sono stati quindi creati due gruppi di confronto: LP e non LP.

Le differenze tra gruppi sono state valutate tramite il test del chi-quadrato; per valutare il grado d'associazione tra LP e le variabili socio-demografiche e cliniche, si è fatto ricorso all'Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

### Risultati

Dal 2011 al 2016 abbiamo analizzato la presentazione di 262 nuovi riscontri, mediamente 44 casi/anno (range 32-54) con un lieve calo negli ultimi anni; 124 (47%) pazienti presentavano i criteri di LP. Le caratteristiche principali del campione sono presentate in Tabella 1.

Il genere maschile era più rappresentato con 205 maschi (78%) mentre le femmine erano 57 (22%). Maschi e femmine erano ugualmente ripartiti tra LP e non-LP.

L'età mediana dei LP è stata di 45 anni (range interquartile (IQR) 36-65) mentre i non LP avevano un'età inferiore, con mediana di 36 anni (IQR 31-58). Il 38% dei LP aveva un'età maggiore di 50 anni, mentre nei non LP solo il 12% apparteneva a questa classe d'età. Infatti, si rilevava un'associazione signifi-

ficativa tra LP e età, dove i pazienti con età maggiore di 50 anni erano a rischio di essere LP (OR 4.8, IC 95% 2.6-9.0;  $p < 0.01$ ), mentre l'età  $< 30$  anni era "protettiva" (OR 0.4, IC 95% 0.2-0.8;  $p < 0.01$ ). I pazienti con età compresa tra 30 e 50 anni risultavano ugualmente ripartiti tra LP e non-LP. La maggior parte possedeva una licenza media superiore, il 60% svolgeva un lavoro da impiegato e il 54% era *single*.

Globalmente, la trasmissione sessuale costituiva il principale fattore di rischio (87%), mentre l'utilizzo di droghe per via endovenosa era presente nel 5% dei soggetti. Il 69% dei pazienti era di nazionalità italiana e il 31% di nazionalità straniera; questi provenivano principalmente dall'Africa sub-Sahariana, dall'America latina, dall'Est Europa. Non vi era differenze statisticamente significative tra LP e non-LP, per quanto riguarda etnia e fattore di rischio per l'acquisizione di HIV.

La motivazione riferita per cui avevano eseguito il test HIV era rappresentata principalmente dai sintomi (46%), seguita da comportamenti a rischio (27%) nei LP mentre è stata del 36% per entrambe le motivazioni nei non LP.

Nei LP la media dei CD4+ era di 141 cellule/mmc: solo 37 avevano CD4+ compresi tra 200-350, mentre 87 pazienti (70%) erano da considerare con malattia evoluta (AHD) perché presentavano un numero di CD4+ inferiore a 200 cellule/mmc. Un ricovero ospedaliero presso la nostra Unità è stato necessario per 53 pazienti (43%), mentre per 7 (6%) si è fatto ricorso a diagnostica e terapia in *Day Hospital*. La durata mediana delle degenze è stata di 15 giorni (IQR 10-24). Due pazienti sono stati trasferiti in altro centro, vicino al luogo di residenza, e nove sono stati persi al successivo *follow up* ambulatoriale.

L'analisi della viremia HIV RNA all'esordio ha mostrato che i 37 (30%) pazienti con CD4+ tra 200-350 cellule avevano un HIV RNA  $< 100K$  cps/mL mentre gli 87 pazienti AHD avevano tutti un HIV RNA  $> 500K$ .

Dei 124 pazienti LP, 61 (49%) erano asintomatici, 13 (11%) presentavano infezioni minori (8 candidosi orofaringea, 2 porpore trombocitopeniche, 1 herpes zoster multidermatomero, 2 carcinomi in situ della cervice uterina) e 50 pazienti (40%) presentavano ADE (19 Polmoniti da *pneumocystis jiroveci*, 9 Mico batteriosi da *Avium complex*, 6 Sarcoma di Kaposi, 4 Tubercolosi disseminate, 4 esofagiti da *Candida spp.*, 3 Neurotoxoplasmosi, 2 meningoencefaliti da *Criptococco neoformans*, 1 Leucoencefalopatia multifocale progressiva, 1 sepsi da *Salmonella spp.*, 1 Linfoma non-Hodgkin B).

ARV	Non LP (n=137)	LP (n=120)	Totale (n=257)
<b>PI n (%)</b>	65 (47)	65 (56)	130 (50)
DRV	36	39	75 (58)
ATV	26	24	50 (38)
LPV	3	2	5 (4)
<b>INI (n=89, 35%)</b>	47 (34)	42 (35)	89 (35)
DTG	31	32	63 (71)
RAL	9	7	16 (18)
ELV/c	7	3	10 (11)
<b>NNRTI: 38 (15)</b>	25 (18)	13 (11)	38 (15)
RLP	19	9	28 (74)
EFV	6	4	10 (26)
<b>NRTI: 257 (100)</b>	137 (100)	120 (100)	257 (100)
TDF/FTC	72	81	153 (60)
ABC/3TC	65	39	104 (40)

**Tabella 2.** Utilizzo di terapie antiretrovirali di 257 nuovi riscontri.

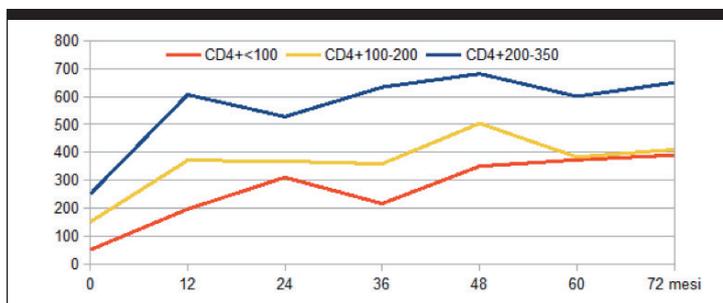
Dopo il riscontro di HIV, 5 pazienti (10%) sono deceduti: 4 pazienti durante la degenza ospedaliera in corso di ADE (3 per insufficienza respiratoria da pneumocistosi con citomegalovirosi e 1 encefalite criptococcica con ipertensione endocranica grave) e un paziente a domicilio, dopo sei mesi dall'inizio di cART, per wasting syndrome.

La cART è stata iniziata mediamente dopo 15 giorni nei pazienti in regime ambulatoriale, in rapporto ai tempi di attesa degli esami ematochimici di primo profilo, mentre dopo 21 giorni per quelli ricoverati per permettere il trattamento dell'opportunità in atto ed evitare interazioni farmacologiche.

Di 137 nuovi pazienti con CD4+  $> 350$  cellule/mmc, la cART di prima linea era costituita da un terzo farmaco della classe di Inibitori delle Proteasi (PI) in 65 (47%) pazienti, della classe degli inibitori della integrasi (INI) in 47 (35%) pazienti e della classe degli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI) in 25 (18%) pazienti. Il *backbone* era nel 53% dei pazienti costituito da TDF/FTC mentre il restante 47% da ABC/3TC.

Nei 120 pazienti con CD4+  $< 350$ , la cART di prima linea era PI based in 65 (54%) pazienti, era INI based in 42 (35%) pazienti, era NNRTI based in 13 (11%) pazienti. Il *backbone* era nel 67% dei pazienti costituito da TDF/FTC mentre nel 33% da ABC/3TC.

Le scelte terapeutiche degli antiretrovirali è stata simile in rapporto alla conta dei CD4+, con l'eccezione di Rilpivirina e Abacavir/lamivudina, che erano più frequentemente prescritti nei non LP (tabella 2).



**Figura 1.** Immunoricostruzione per nadir di presentazione dei CD4+ durante cART di 120 LP.

Durante il trattamento antiretrovirale dei 120 pazienti LP, l'andamento dei CD4+ nei sei anni di *follow up* ha visto un progressivo aumento del numero assoluto e percentuale (Figura 1). I CD4+ hanno raggiunto valori medi più alti a seconda del nadir di presentazione: per valori di presentazione CD4+ < 100 cellule/mmc aumentavano di circa sette volte in valore assoluto, tra CD4+ 100-200 e tra 200-350 cellule/mmc di circa tre volte. Solo nella categoria tra 200-350 cellule/mmc alla presentazione, i valori assoluti superavano la soglia di 500 cellule/mmc con rapporto CD4+/CD8+ >0.5.

### Discussione e conclusioni

I nostri dati, seppur in un campione ridotto, sono in linea con l'ultimo Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione HIV e dei casi di AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (1). A livello nazionale, il 36,6% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/mmc e il 54,5% con un numero inferiore a 350 cellule/mmc. I soggetti con nuova diagnosi di infezione da HIV, nella classe di età >50 anni, presentavano un numero di linfociti CD4+ < a 200 cellule/mmc nel 52,7% dei casi, mentre nella classe di età <25 anni il 48,1% riportava un numero di linfociti CD4+ > a 500 cellule/mmc.

La maggior parte dei pazienti con una nuova diagnosi di infezione da HIV aveva eseguito il test HIV nel 32,4% dei casi per la presenza di sintomi HIV-correlati, nel 27,6% in seguito a un comportamento a rischio non specificato e nel 13,2% nel corso di accertamenti per un'altra patologia. Poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS aveva eseguito una cART prima della diagnosi.

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una cART prima della diagnosi di

AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: nell'ultimo decennio è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS, passando dal 20,5% del 2006 al 74,5% del 2015.

La diagnosi dell'infezione da HIV rimane più spesso tardiva perché l'epidemiologia della malattia è cambiata, passando da una popolazione di tossicodipendenti da oppiacei, che usufruivano di strutture e programmi di screening per HIV, alla popolazione generale come malattia sessualmente trasmessa, ma con una diversa percezione del rischio tra le persone, che si considerano non esposte a possibili infezioni. Infatti, è solo in base alla diversa percezione del rischio tra i soggetti appartenenti alle varie categorie, che si può spiegare questo diverso andamento epidemiologico.

Già in precedenti studi si è valutato come tali soggetti siano significativamente più anziani, eterosessuali e provenienti da paesi stranieri (16). Se per i soggetti italiani eterosessuali e più anziani l'accesso tardivo al test è verosimilmente legato ad una ridotta percezione del rischio, le motivazioni che allontanano dal test i soggetti stranieri sono da ascrivere alle difficoltà di accesso alle strutture sanitarie e allo stigma che l'infezione da HIV comporterebbe nelle loro rispettive comunità, anche in rapporto al credo religioso.

La presentazione tardiva, nonostante la disponibilità di cART sempre più efficaci e tollerabili, non è certamente priva di rischi sia per il singolo che per l'intera comunità. Infatti, in presenza di infezioni opportunistiche maggiori, spesso concomitanti e diagnosticate tardivamente per mancanza di sospetto, vi può essere un esito infausto. In questo studio il 10% dei pazienti con ADE è deceduto per complicanze e sono riportati in letteratura anche valori più elevati per i soggetti a maggior rischio quali quelli più anziani, con una viremia plasmatica più elevata, un più basso valore della conta dei linfociti CD4+ ed una trasmissione non sessuale di HIV (17).

A dimostrare la necessità di una cART precoce per ridurre gli ADE e i non ADE, vi sono i risultati dello studio START (13) che ha osservato come l'inizio della terapia antiretrovirale subito dopo la diagnosi di HIV offra notevoli vantaggi. Questo studio ha arruolato 4685 pazienti ripartiti, in modo casuale, a ricevere immediatamente la terapia antiretrovirale

o a ritardarne l'inizio fino a che la conta di CD4+ fosse scesa a 350 cellule/mmc. Nel maggio 2015, l'analisi *ad interim* ha stabilito che i risultati erano significativamente migliori nel gruppo di inizio immediato e ha consigliato di proporre la terapia antiretrovirale ai pazienti del gruppo ad inizio ritardato.

Lo studio ha dimostrato un 72% di riduzione degli eventi clinici gravi AIDS-correlati nel gruppo di inizio immediato, in gran parte tubercolosi, sarcoma di Kaposi e linfomi maligni. È stato inoltre notato un 39% di riduzione per quanto riguarda eventi clinici gravi non AIDS-correlati, in gran parte dovuto a minore incidenza dei tumori. Non si è trovata alcuna prova che l'effetto benefico della cART immediata vari per età, sesso, etnia, zona geografica, conta di CD4+, carica virale e fattori di rischio per patologie gravi non AIDS-correlate. Le linee guida internazionali e italiane hanno immediatamente recepito la raccomandazione di iniziare la terapia antiretrovirale subito dopo la positività al test HIV.

Inoltre, se da una parte è ormai chiaro come, in epo-

ca di cART a elevata efficacia, la conta dei linfociti T CD4+ continui a salire lentamente fino a quasi completa normalizzazione, in presenza di una carica virale soppressa, è altresì vero che i pazienti che iniziano la terapia antiretrovirale con un basso nadir di linfociti T CD4+ presentano un'immunoricostruzione molto più lenta, che può richiedere anni prima di raggiungere una soglia soddisfacente.

Altrettanto importante è la problematica di salute pubblica: la non consapevolezza per molti anni di essere HIV positivo comporta una fonte persistente di trasmissione. Utilizzando il modello proposto dall'European Centre for Disease Prevention and Control (18), si è stimato in Italia il numero delle persone che vivono con l'infezione da HIV non diagnosticata e che hanno un numero di linfociti CD4 <350 cellule/mmc: tra il 2012 e il 2014, sarebbero 6200-6500 le persone non diagnosticate, che avrebbero necessità di iniziare una terapia antiretrovirale. Questi risultati sottolineano l'importanza di aumentare gli sforzi per promuovere l'identificazione precoce delle infezioni HIV. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Camoni L, Boros S, Regine V et al. *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2014* Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, volume 28 - numero 9 – Supplemento 1 - 2015.
2. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML et al. *Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE)*. PLoS Med 2013; 10: e1001510.
3. Fisher M. *Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities*. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 1–3.
4. When To Start Consortium. *Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies*. Lancet 2009; 373: 1352–63.
5. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. *NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival*. N Engl J Med 2009; 360:1815-1826.
6. Moreno S, Mocroft A, d'Arminio Monforte A. *Medical and societal consequences of late presentation*. Antivir Ther 2010; 15 (Suppl 1): 9–15.
7. Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA et al. *Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality*. AIDS 2010; 24: 723–7.
8. Manzardo C, Zaccarelli M, Aguero F, Antinori A, Miro JM. *Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment naive HIV-infected individuals with advanced disease*. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46 (Suppl 1): S9–18.
9. Krentz HB, Gill MJ. *The Direct Medical Costs of Late Presentation (< 350/mm) of HIV Infection over a 15-Year Period*. AIDS Res Treat 2012; 757135.
10. Farnham PG, Gopalappa C, Sansom SL et al. *Updates of lifetime costs of care and quality-of-life estimates for HIV-infected persons in the United States: late versus early diagnosis and entry into care*. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64: 183–9.
11. Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, Schrock T, Schlag M. *Economic burden of late presentation in HIV disease in Austria: a comparison of the initial costs imposed by advanced HIV disease vs. non-late presentation*. Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 402–7.
12. Wohlgenut J, Lawes T, Laing RB. *Trends in missed presentations and late HIV diagnosis in a UK teaching hospital: a retrospective comparative cohort study*. BMC Infect Dis 2012; 12: 72.
13. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. *INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. N Engl J Med. 2015; 373: 795-807.
14. Sabin CA. *Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?* BMC Med 2013; 11: 251.

15. Antinori A, Coenen T, Costagliola D et al. *Late presentation of HIV infection: a consensus definition*. HIV Med 2011; 12: 61–4.
16. Borghi V, Girardi E, Bellelli S et al. *Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006*. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49: 282-286.
17. Mussini C, Manzardo C, Johnson M et al. *Late Presenter Investigators: Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis*. AIDS 2008; 22: 2461-9.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2015*. Stockholm ECDC; 2016.

# La geriatria nell'infezione da HIV: multimorbilità, politerapia e prevenzione primaria in soggetti di età superiore a 65 anni

## Geriatrics in HIV infection: multimorbidity, polypharmacy and primary prevention in patients above 65 years

**Rachele Biagini, Chiara Montrucchio, Andrea Calcagno, Laura Trentini, Maria Cristina Tettoni, Chiara Alcantarini, Ambra Barco, Alice Trentalange, Maurizio Milesi, Micol Ferrara, Roberto Bertucci, Giovanni Di Perri, Stefano Bonora.**

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy.

### Riassunto

In seguito all'introduzione di terapie antiretrovirali sempre più efficaci, i pazienti HIV-positivi raggiungono un'aspettativa di vita di poco inferiore ai soggetti HIV-negativi; il fenomeno dell'invecchiamento porta con sé nuovi problemi nella gestione di questi pazienti, soprattutto riguardo la presenza di comorbilità età-correlate non secondarie all'infezione da HIV e all'utilizzo cronico di farmaci, oltre a quelli antiretrovirali. Per delineare più precisamente questo fenomeno emergente, in questo studio sono stati analizzati 107 pazienti sieropositivi, con età maggiore di 65 anni, e sono state prese in considerazione comorbilità presenti, politerapia assunta e tre principali aree di interesse: il rischio cardiovascolare, la presenza di deficit neurocognitivi e il rischio di patologie ossee. I risultati provenienti da questo studio mostrano una percentuale significativa di pazienti con rischio cardiovascolare elevato (variabile da 68,5% a 88,5% in base allo score di rischio utilizzato). Inoltre, il 55,9% dei pazienti valutati ha mostrato uno spessore intima media carotideo anormale, indice di danno endoteliale. I pazienti sono stati sottoposti a batterie di test psicologici di screening: deficit neurocognitivi potenziali sono stati osservati in percentuali variabili tra il 15,7% (FAB) e il 65,3% (IHDS) e necessitano di ulteriori test approfonditi. Anche riguardo al rischio di patologie ossee (valutato con ultrasonografia al calcagno) sono emersi valori di T score compatibili con osteopenia e osteoporosi rispettivamente nel 40,8% e 2% dei pazienti valutati. In conclusione, l'alta prevalenza di patologie età-correlata emersa in questo studio mostra l'esigenza di un nuovo tipo di gestione del paziente sieropositivo over-65, finalizzata alla prevenzione e alla gestione multidisciplinare.

### Abstract

*Following the introduction of more effective antiretroviral therapies, life expectancy in HIV-positive patients is nowadays slightly lower than in HIV-negative subjects; the phenomenon of ageing holds new problems in the management of these patients, especially regarding the presence of non HIV-correlated comorbidities and the chronic use of drugs, in addition to antiretroviral medications. To more precisely define this emerging phenomenon, we analyzed 107 HIV-positive patients, aged >65 years, considering comorbidities, polypharmacy and three main focus areas: cardiovascular risk, neurocognitive deficits and the risk of bone disease. The results from this study show a significant proportion of patients with high cardiovascular risk (from 68.5% to 88.5% according to the risk score used). In addition, 55.9% of the evaluated patients showed abnormally high carotid intima media thickness, a proxy of endothelial damage. Patients underwent screening psychological tests: possible neurocognitive deficits were observed in 15.7% (FAB) to 65.3% (IHDS) subjects and warrant further comprehensive testing. Using quantitative calcaneal ultrasound, T-scores values compatible with osteopenia and osteoporosis were observed in 40.8% and 2.0%, respectively, of evaluated patients. In conclusion, the high prevalence of age-related diseases that emerged in this study calls for a new type management of elderly HIV-positive subjects: prevention and multidimensional management are the main objective of such approach.*

**Autore per la corrispondenza:**

**Andrea Calcagno**  
Unit of Infectious Diseases,  
Department of Medical  
Sciences, University of  
Torino  
c/o Ospedale Amedeo  
di Savoia,  
C.so Svizzera 164  
10159, Torino, Italy,  
tel. +390114393884,  
fax +390114393818  
[andrea.calcagno@unito.it](mailto:andrea.calcagno@unito.it)

**Keywords:**  
HIV, Ageing, Multimorbidity,  
Polipharmacy

**Potenziali conflitti di interessi:** nessuno

JHA 2017; 2(1): 19-25

DOI: 10.19198/JHA31425

## Introduzione

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità negli ultimi anni si è verificato un aumento del numero dei pazienti sieropositivi con età superiore a 50 anni, passando da una percentuale del 17% registrata nel 2001 ad una prevalenza del 30% attuale; questo è dovuto ad una maggiore efficacia della terapia antiretrovirale, alla ridotta incidenza di infezione dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nei nuovi nati e alla ridotta percezione del rischio, da parte della popolazione con età superiore o uguale a 50 anni, verso comportamenti correlabili all'infezione da HIV, soprattutto legati alle abitudini sessuali (1).

In uno studio olandese, pubblicato da Smit e collaboratori (2), è stato creato un modello predittivo fino al 2030, usando i parametri raccolti nella coorte nazionale ATHENA negli anni 1996-2010. Questo studio conferma il trend dell'aumento dell'età media della popolazione, con una percentuale dei pazienti sieropositivi con età maggiore di 50 anni che incrementerà dal 28% registrato nel 2010 al 73% previsto nel 2030; analogamente, è previsto anche un incremento dei pazienti con età superiore a 70 anni, che aumenteranno dall'8% fino al 12% nel 2030. Il medesimo modello è stato presentato recentemente a Glasgow, confermando nella popolazione italiana simili proiezioni: le tre comorbidità più prevalenti saranno la malattia cardiovascolare, il diabete e l'insufficienza renale cronica (3).

Il processo di invecchiamento si evidenzia in modo eterogeneo, in base a fattori genetici ed ambientali che influenzano ogni singolo paziente. Se nella popolazione generale si può considerare l'età di 65 anni come cutoff per iniziare percorsi di monitoraggio e interventi clinici, per i pazienti sieropositivi questo limite va abbassato alla soglia dei 50 anni (4). Questo poiché secondo alcuni studi pubblicati da Guaraldi e collaboratori (5) le comorbidità correlate con l'invecchiamento si presentano prematuramente nelle persone sieropositive, a paragone con la popolazione generale. Infatti, prendendo in analisi alcune patologie età-correlate e mettendone a paragone la prevalenza nei due campioni di pazienti, è risultato che la prevalenza di polipatologia (intesa come la presenza di almeno due patologie età-correlate) nei pazienti sieropositivi anticipa la rispettiva prevalenza nella popolazione sieronegativa di circa 10 anni. (5). Un fattore critico sembrerebbe la durata dell'infezione da HIV con prevalenze signifi-

ficativamente maggiori in soggetti con più di 20 anni di infezione (6).

Nella valutazione dei pazienti anziani con diagnosi di infezione da HIV è importante prendere in considerazione le comorbidità di questo gruppo di pazienti, che hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita e sulla progressione dell'infezione da HIV. Infatti, se l'avvento della HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) ha portato un aumento della sopravvivenza di pazienti infetti, d'altra parte ha conseguito un aumento di patologie e mortalità cardio-vascolare. In uno studio di Lang e collaboratori (7) in cui sono stati analizzati due campioni di pazienti sieropositivi, rispettivamente con e senza anamnesi di infarto del miocardio, alcuni parametri specifici per la patologia da HIV (il numero di copie virali/ml, un basso valore di nadir nella conta di cellule CD4+ e un alto valore di cellule CD8+) risultavano associati in modo significativo ad un aumentato rischio di infarto del miocardio. Invece nello studio SMART (8) si è constatato che la terapia antiretrovirale assunta in modo non ottimale ma intermittente aveva delle conseguenze non solo sullo stato immunologico del paziente, ma era associato anche ad un maggior rischio di progressione della malattia e di incidenza di patologie epatiche, renali e cardiovascolari. Un altro parametro che spesso viene utilizzato per valutare il rischio cardiovascolare è lo spessore intima media (Intima-Media Thickness, IMT), dal momento che un aumento di IMT a livello carotideo, anche nella popolazione generale asintomatica, rispecchia la situazione di altri distretti vascolari (come quello coronarico), diventando fattore predittivo di patologie vascolari. In una metanalisi (9) ricavata da 57 studi, che prendeva in considerazione alcuni parametri cardiovascolari, è emerso che i pazienti sieropositivi presentavano un valore di IMT maggiore rispetto al campione di soggetti senza infezione.

I pazienti con infezione da HIV presentano una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale di patologie ossee legate alla ridotta densità minerale, come osteopenia, osteoporosi e fratture da fragilità. Questo è dovuto a fattori ambientali legati alle abitudini di vita, (fumo, alcol, narcotici, scarsa attività fisica, ridotto peso corporeo, ipogonadismo e ipovitaminosi D), ma anche alla terapia antiretrovirale, che in alcuni casi può causare una riduzione dei livelli di vitamina D (in particolare, utilizzo di Zidovudina ed Efavirenz) (10). Uno studio di Hoy e collaboratori (11) sottolinea l'importanza della den-

sitometria ossea in tutti i pazienti sieropositivi con età maggiore di 50 anni e suggerisce la gestione di patologie ossee mediante modificazioni dello stile di vita, supplementi di vitamina D ed eventualmente l'utilizzo dei bifosfonati, che si sono dimostrati sicuri ed efficaci in pazienti con infezione da HIV.

I deficit neurocognitivi continuano a essere prevalenti anche dopo l'introduzione della HAART e migliorano solo lievemente con la terapia. Alcuni studi di neuroimaging mostrano sostanziali differenze nel volume di materia grigia cerebrale in pazienti sieropositivi anziani, a confronto con pazienti della stessa età ma sieronegativi (12). Uno studio di Sheppard e collaboratori (13) ha messo in evidenza la relazione tra infezione da HIV e il deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI), una condizione non specifica dell'infezione da HIV intermedia tra la senescenza cognitiva e la vera e propria demenza: somministrando batterie di test psicologici a due campioni di pazienti (rispettivamente con e senza l'infezione da HIV) è emersa una maggiore prevalenza di MCI nei pazienti sieropositivi rispetto a quelli senza infezione; questa più alta prevalenza era maggiormente visibile stratificando i pazienti per diverse fasce d'età.

Un parametro rilevante da considerare in pazienti HIV-positivi è la cosiddetta "polypharmacy" o politrattamento. In soggetti HIV-negativi il politrattamento (definito come l'assunzione contemporanea di 5 farmaci) è associato a eventi avversi, interazioni farmacologiche, sindromi geriatriche e disabilità (14-16). Vari algoritmi (come gli "STOPP criteria") sono stati studiati per valutare l'adeguatezza delle prescrizioni in pazienti geriatriche (17). Un recente lavoro ha dimostrato, in aggiunta a precedenti report sull'entità delle interazioni farmacologiche, l'associazione tra il politrattamento e le sindromi geriatriche in pazienti HIV-positivi: questi dati evidenziano la necessità di studi dedicati a questa categoria di soggetti (18,19).

## Materiali e metodi

Questo studio è stato svolto presso il centro di Malattie Infettive dell'ospedale Amedeo di Savoia di Torino. Pazienti sieropositivi che avessero età superiore a 65 anni (nati entro il 31/12/1950) sono stati prospetticamente valutati nell'ambulatorio Comorbidità dell'Università di Torino. La visita, della durata di circa 20 minuti, iniziava con una parte anamnestica, che comprendeva domande generali, doman-

de su patologie passate ed attuali, i farmaci assunti (oltre alla terapia antiretrovirale) ed eventuali patologie dei familiari. Si è preso nota anche dello stato immunovirologico del paziente e di valori laboratoristici non specifici dell'infezione da HIV. Utilizzando i parametri ottenuti si è calcolato anche il FIB-4, uno score che è correlato con l'entità della fibrosi epatica validato in soggetti HIV+ (calcolato secondo la formula di Sterling: età (anni) x AST (IU/L) / piastrine ( $10^9/L$ ) x radice quadrata di ALT (IU/L)). Successivamente sono stati valutati il rischio cardiovascolare, il rischio di patologie ossee e lo stato neurocognitivo. La valutazione del rischio cardiovascolare prevedeva la misurazione della pressione arteriosa, della circonferenza addominale e il calcolo del BMI. Successivamente veniva eseguito un tracciato ECG e un'ecografia dei tronchi sovraortici (TSA), per valutare il valore di IMT (come media di tre misurazioni valutate a 1 cm dalla biforcazione dell'arteria carotide comune e che era considerato positivo se maggiore di 0,9 mm) e l'eventuale presenza di placche carotidee. In base ai dati ottenuti veniva calcolato il rischio cardiovascolare del paziente, mediante l'utilizzo di score di rischio (Framingham, Cuore, D:A:D). Il rischio di patologie ossee è stato valutato mediante l'utilizzo di ultrasonografia ossea, un test non invasivo, ripetibile e senza emissioni di radiazioni ionizzanti, che si basa sull'emissione di onde ultrasonografiche a livello del calcagno del paziente (quantitative calcaneal ultrasound, qCUS). Aggiungendo dati del paziente (età, peso, altezza, genere, l'età di inizio di menopausa e il lato di dominanza) veniva elaborato un valore di T score, in base al quale era possibile fare una classificazione dello stato di densità ossea del paziente. Inoltre è stato valutato il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), uno score che valuta il rischio di frattura a dieci anni che può essere utilizzato per dare indicazione al trattamento farmacologico dell'osteoporosi.

La parte di valutazione neurocognitiva comprendeva l'utilizzo di 4 test, per stimare la capacità di esecuzione dei compiti, la memoria e la concentrazione. Il primo test era il "test delle tre domande", ideato da Simioni e collaboratori nel 2010 (20), che mette in luce eventuali deficit riportati di memoria, di concentrazione e di lentezza nel ragionamento. Il secondo test somministrato era l'International HIV Dementia Scale (IHDS), ideato nel 1995 (21) per valutare i disturbi neurocognitivi associati a HIV (HAND); il punteggio soglia è  $\leq 10$ . Il terzo test utiliz-

zato era il Frontal Assessment Battery (FAB), ideato da Dubois e collaboratori nel 2000 (22) per valutare le funzioni esecutive, che prevede sei esercizi diversi, ognuno con punteggio variabile da 0 a 3; il test è considerato anormale con punteggio (aggiustato per età e scolarità)  $\leq 14$ . L'ultimo test somministrato era il Clock Drawing Test (CDT), un test ideato nel 1993 (23) per valutare la demenza. Il compito del paziente di disegnare i numeri dell'orologio e le lancette veniva valutato con un punteggio che variava da 1 (quando il compito era stato eseguito senza errori) fino a 6 (in cui non era nemmeno riconoscibile l'orologio oppure il paziente scriveva il proprio nome); il test è considerato positivo con punteggio  $\geq 3$ .

Dopo la valutazione, il paziente veniva inserito in un algoritmo diagnostico per inviarlo in centri specialistici ed eseguire esami di secondo livello. In caso di rischio cardiovascolare elevato, valutabile con gli score precedentemente citati, il paziente era inviato presso un reparto di cardiologia per ripetere l'ECG, eseguire un esame ecocardiografico, effettuare il Six Minute Walking test e una visita cardiologica per valutare interventi personalizzati sul rischio cardiovascolare. In caso di un valore di T score all'ultrasonografia del calcagno interpretabile come osteoporosi, il paziente era inviato presso un centro di malattie metaboliche dell'osso, per eseguire una densitometria ossea (DEXA). Infine, in caso di anomalie di IHDs, CDT o FAB al paziente veniva proposto una sessione di test neuropsicologici completi, per definire più specificatamente l'entità del deficit neurocognitivo.

### Risultati

Abbiamo studiato 107 pazienti di età superiore a 65 anni; i parametri demografici, immunovirologici, clinici e farmacologici (classe HAART e principali farmaci concomitanti) sono descritti in tabella 1. In particolare, l'acido acetilsalicilico risulta utilizzato soltanto in 22 pazienti (21,8% del totale), sia a scopo di prevenzione primaria che di terapia di mantenimento dopo eventi cardiovascolari maggiori. I risultati dei test di screening sono raffigurati nella Figura 1.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, gli score di rischio sono risultati alterati in una percentuale notevole dei pazienti esaminati, in particolare l'88,8% dei pazienti ha mostrato un rischio di eventi superiore al 10% a 10 anni secondo lo score Fra-

	Mediana o N	IQR o %
Età (med, IQR)	71,66	68,51-76,00
Sesso M (n, %)	86	77,6%
Etnia caucasica (n, %)	107	100%
BMI kg/m <sup>2</sup> (med, IQR)	25,70	22,80-29,15
Fumatori (n, %)	25	24,27%
Alcol (n, %)	36	34,95%
Sostanze (n, %)	1	0,97%
CD4+ cell/ $\mu$ L (med, IQR)	537,5	395-681,75
NADIR cell/ $\mu$ L (med, IQR)	192	76-209
CV copie/mL (med, IQR)	19	1-19
Pazienti con CV < 20 cp/mL (n, %)	83	77,57%
Anni terapia (med, IQR)	14,30	7,30-18,00
Anni soppressione (med, IQR)	9,50	3,475-14,50
Ipertensione (n, %)	62	57,94%
Osteoporosi (n, %)	2	1,86%
BPCO (n, %)	6	5,60%
Neoplasie (n, %)	4	3,73%
IRC (n, %)	7	6,54%
HAND (n, %)	4	3,73%
Dislipidemia (n, %)	52	48,59%
Diabete (n, %)	18	16,82%
Precedenti CV (n, %)	13	12,14%
IP (n, %)	42	39,6%
NNRTI (n, %)	48	45,3%
CCR5 (n, %)	7	6,6%
NRTI (n, %)	73	68,9%
INI (n, %)	32	30,2%
Terapia ipertensione (n, %)	57	53,27%
Terapia diabete (n, %)	13	12,14%
Terapia dislipidemia (n, %)	45	42,05%
ASA (n, %)	22	21,8%
TAO (n, %)	5	4,9%

**Tabella 1.** Caratteristiche del campione in studio.

mingham, il 75,8% dei pazienti secondo lo score del Progetto Cuore e il 68,5% di rischio di eventi a 5 anni secondo lo score DAD.

La mediana di IMT è risultata di 1 mm e anormale nel 55,9% dei pazienti valutati; 19 (27,9%) di questi pazienti presentavano almeno una placca a livello carotideo. La prevalenza di IMT alterata (indice di danno d'organo vascolare) e la prevalenza di placca carotidea sono rappresentate in Figura 2.

Test di screening per disordini neurocognitivi sono risultati alterati in un numero consistente di pazienti; i test neurocognitivi completi sono disponibili solo per una minoranza di soggetti. I test neurocognitivi sono risultati alterati nel 65,3% dei pazienti per quanto riguarda l'IHDS, nel 39,5% al Clock Drawing test e nel 15,7% per quanto riguarda il test FAB.

Per quanto riguarda il rischio di patologie ossee, è stato riscontrato un valore di T score sovrapponibile a osteopenia e a osteoporosi rispettivamente nel 40,8% e 2% dei pazienti valutati.

### Discussione

L'emergere del fenomeno dell'invecchiamento nei pazienti sieropositivi ha evidenziato l'importanza delle comorbidità e della politerapia che non venivano presi in considerazione fino a qualche decennio fa, a causa della ridotta aspettativa di vita dei pazienti.

L'analisi delle comorbidità e delle polipatologie del campione di pazienti over-65 afferenti al centro di Malattie Infettive di Torino ha portato alla valutazione dell'elevata prevalenza di rischio cardiovascolare, variabile tra 68,5% e 88,8%. Considerando anche la prevalenza di marcatori di danno vascolare come l'IMT alterato e/o la presenza di placche carotee si potrebbero valutare interventi di prevenzione primaria più intensivi. Sebbene l'acido acetilsalicilico a basse dosi non sia indicato in questo setting per l'aumentato rischio emorragico, in pazienti a rischio elevato (>20% o diabetici) viene tuttora consigliato (24). Altra considerazione potrebbe essere fatta sulla terapia antiretrovirale, che risente della durata di infezione da HIV e del fallimento di precedenti regimi: da un punto di vista speculativo, i regimi maggiormente consigliati in pazienti anziani sarebbero quelli a basso impatto metabolico e con limitato potenziale di interazione con altre sostanze (25). Nel nostro campione il 40% circa dei pazienti assumeva inibitori della proteasi.

Inoltre le alterazioni vascolari e i fattori di rischio

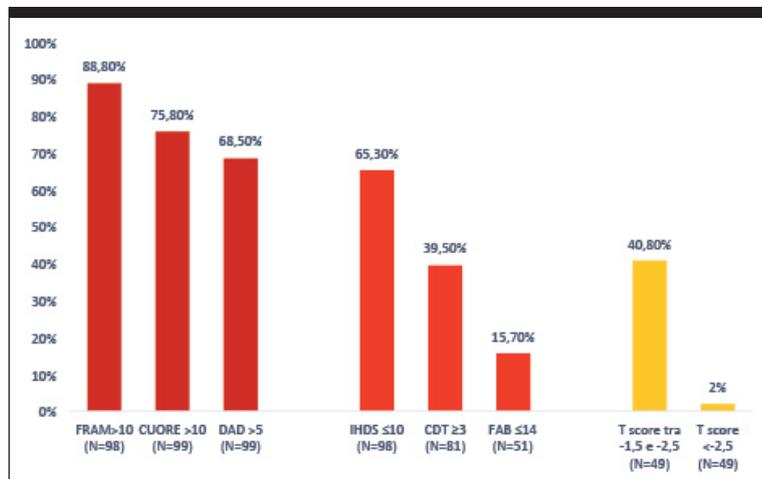


Figura 1. Risultati dei test di screening per rischio cardiovascolare, rischio di patologie ossee e stato neurocognitivo.

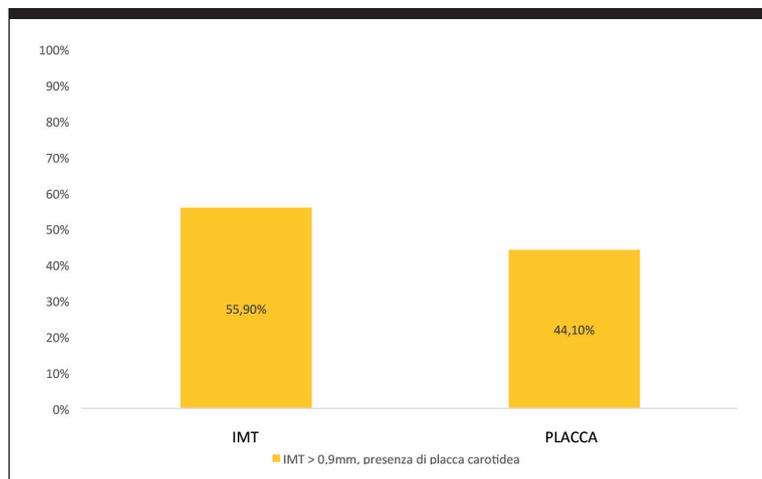


Figura 2. Prevalenza di IMT alterata e di placca carotidea.

cardiovascolare sono stati associati allo sviluppo di disordini neurocognitivi (26,27). Per quanto riguarda lo stato neurocognitivo, è di fondamentale importanza valutare in modo precoce eventuali deficit e soprattutto ottimizzare la terapia antiretrovirale per arrestare la replicazione virale a livello del sistema nervoso centrale, dal momento che attualmente non esistono terapie specifiche per i disturbi neurocognitivi associati ad HIV. In questa casistica abbiamo osservato alterazioni nei test di screening in un numero consistente di pazienti, dal momento che il 40% circa dei soggetti inclusi aveva un risultato al

CDT inferiore alla norma. Questo test, che analizza prevalentemente l'orientamento visuospatiale, è considerato uno dei migliori strumenti di screening per il decadimento neurocognitivo in pazienti HIV-negativi (23). Il nostro gruppo ha recentemente presentato i dati dell'utilizzo del CDT come test di screening: in 279 soggetti HIV-positivi il CDT alterato ha avuto una sensibilità del 30.1%, una specificità del 71.6% e un correct classification rate del 52.2% (28). Infine è importante valutare la prevalenza di patologie ossee come osteopenia ed osteoporosi, la cui prevalenza è aumentata soprattutto a causa di effetti indesiderati di alcuni farmaci antiretrovirali. I dati nei nostri pazienti si sovrappongono a quanto osservato in letteratura e indicano la necessità

di uno screening attivo in pazienti HIV-positivi così come del trattamento dell'osteomalacia.

In conclusione, la cura dei pazienti HIV-positivi di età avanzata richiede uno sforzo di gestione globale della salute del paziente. Sono necessari quindi la collaborazione con vari specialisti, l'attiva ricerca di patologie anche a livello subclinico e l'aggiustamento della terapia per garantire al meglio un invecchiamento "sano".

### Ringraziamenti

Gli autori vorrebbero ringraziare i pazienti per aver partecipato allo studio e il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino per il supporto. ■

### BIBLIOGRAFIA

- UNAIDS. The GAP report. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf).
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al, on behalf of ATHENA observational cohort. *Future Challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study*. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:810-18.
- Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A et al. *Quantifying the future clinical burden of an ageing HIV-positive population in Italy: a mathematical modeling study*. 13th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, October 23-26, 2016 Glasgow.
- Centers for Disease Control-CDC (USA). *AIDS among persons aged > 50 years - United States, 1991-1996*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 21-7.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S et al. *Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-infected Persons Compared With the General Population*. *HIV/AIDS*, 2011; 53:1120-26.
- Guaraldi G, Zona S, Brothers TD et al. *Ageing with HIV vs HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles*. *PloS One* 2015; 10: e0118531.
- Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M et al, for the French Hospital on HIV (FHDH)-ANRS C04. *HIV Replication and Immune status are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-infected Individuals*. *CID* 2012; 55: 600-7.
- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. *N Engl J Med* 2006, 355: 2283-96.
- Sun D, Wu Y, Yuan Y et al. *Is the atherosclerotic process accentuated under condition of HIV infection, antiretroviral therapy and protease inhibitors exposure? A meta-analysis of the marker of arterial structure and function*. *Atherosclerosis*, 2015; 242: 109-116.
- Fox J, Peters B, Prakash M et al. *Improvement in Vitamin D deficiency following antiretroviral regime change. Results from the MONET trial*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27: 29-34.
- Hoy J. *Bone disease in HIV: recommendations for screening and management in the older patients*. *Drugs Aging*, 2015; 32: 54958.
- Gonzales-Scarano F, Martin-Garcia J. *The neuropathogenesis of AIDS*. *Nat Rev Immun* 2005; 5: 69-81
- Sheppard DP, Iudicello JE, Bondi MW et al. *Elevated rates of Mild Cognitive Impairment in HIV disease*. *J Neurovirol*, 2015; 21: 576-84.
- Steinman MA, Hanlon JT. *Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium"*. *JAMA* 2010; 304: 1592-1601.
- Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, et al. *Principles of conservative Prescribing*. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1433-40.
- Hovstadius B, Peterson G. *Factors leading to Excessive polypharmacy*. *Clin Geriatr Med* 2012; 28: 159-72.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. *STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age and Ageing* 2014; 44: 213-8
- Marzolini C, Back D, Weber R et al, on behalf of the Swiss HIV cohort Study. *Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions*. *J Antimicrob Chemoter* 2011; 66: 2107-11.
- Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. *Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV*. *J Antimicrob Chemoter* 2017; 72: 511-4.
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia*. *AIDS* 2010; 24: 1243-50.

21. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. *HIV Dementia Scale: a rapid screening test*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8: 273-8.
22. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. Neurology 2000; 55:1621-6.
23. Shulman KI. *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry. 2000 Jun; 15(6): 548-61.
24. EACS (European AIDS Clinical Society). Guidelines version 8.1, October 2016.
25. Calcagno A, Nozza S, Muss C et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. Infection 2015; 43: 509-22.
26. Wright EJ, Grund B, Robertson K et al. *INSIGHT SMART study group. Cardiovascular Risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons*. Neurology 2010; 75: 864-73.
27. Valcour V, Maki P, Bacchetti P et al. *Insulin resistance and cognition among HIV-infected and HIV-uninfected adult women: the Women's Interagency HIV Study*. AIDS Res Hum Retroviruses 2012; 28: 447-53.
28. Trunfio M, Montrucchio C, Vai D, et al. *Additional screening Tests for HIV-associated Neurocognitive Disorders*. CROI, 2017. P360.



# Norme editoriali

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

I lavori vanno inviati a:  
**redazione@jhamagazine.net**

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

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

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

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

## Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

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

## Organizzazione dei manoscritti

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

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

## Lunghezza degli articoli

### Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

### Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

### Casi clinici

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

### Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

### Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

## Bibliografia

### Articoli standard:

- fino a sei autori, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- titolo originale. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- nome della rivista, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

### Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

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

### Conference paper:

- come gli articoli standard

### Risorse online:

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

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

# HIV

# is:

## GOING BEYOND UNDETECTABLE

Is virological suppression the only  
measure of treatment success?

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