

Progetto Archi-Prevaleat. Un registro nazionale di ultrasonografia eco-Doppler dei vasi epi-aortici in pazienti HIV positivi.

Archi-Prevaleat project. A National Register of color-Doppler ultrasonography of the epi-aortic vessels in Patients Living with HIV.

Salvatore Martini¹, Sergio Ferrara², Chiara Bellacosa³, Benedetto Maurizio Celesia⁴, Francesco Taccari⁵, Giovanni Di Filippo⁶, Alessandra Tartaglia², Giovanni Battista Gaeta¹, Paolo Maggi¹

¹ Università della Campania, Luigi Vanvitelli,

² Università degli studi di Foggia,

³ Università degli Studi di Bari

⁴ Università di Catania ARNAS Garibaldi

⁵ Università Cattolica del Sacro Cuore

⁶ Università Federico II di Napoli

Autore per la corrispondenza:

Salvatore Martini
Via F. Fuga, 27
81020 San Nicola
la Strda (CE)

salvatoremartini76@gmail.com

Keywords:

CVD; HIV; Ecocolor-doppler; IMT; Carotid Artery.

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2019; 4(4):83-87

DOI: 10.19198/JHA31485

Riassunto

I pazienti HIV positivi hanno un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) rispetto alla popolazione generale. L'ecografia carotidea è uno strumento diagnostico non invasivo, finalizzato alla valutazione dell'anatomia e della funzione vascolare. Il nostro obiettivo attuale è quello di generare un registro nazionale di Ecografia Color-Doppler (Archi-Prevaleat) per valutare su larga scala le caratteristiche delle lesioni vascolari nella popolazione HIV positiva. Il progetto coinvolge Centri italiani in cui l'esame viene eseguito da medici appositamente formati. Il registro si basa su una piattaforma online (<http://www.archiprevaleat.com/>) finalizzata alla raccolta di dati riguardanti l'ispessimento medio intimale (IMT) e la presenza di placche nei pazienti sottoposti regolarmente all'esame. Il registro genererà una serie di studi osservazionali retrospettivi. I nostri dati preliminari mostrano una percentuale considerevolmente alta di pazienti con IMT e un'elevata evidenza di placche. Tuttavia, è degno di nota il fatto che i clinici tendano a sottoporre a questa indagine i loro pazienti a rischio CV più elevato. Considerando che questo strumento diagnostico è particolarmente utile nei pazienti a rischio intermedio, ciò richiederà di estendere l'indagine a tutti i pazienti, al fine di prevenire proattivamente le malattie cardiovascolari.

Abstract

HIV positive patients are at higher risk of cardiovascular diseases (CVD) in comparison with the general population. Carotid ultrasonography is a non-invasive diagnostic tool evaluating both anatomy and vascular function. Our current objective is to create a national Register of Color-Doppler Echography (Archi-Prevaleat), aiming at evaluating the characteristics of vascular lesions in the HIV population, on a broad scale. This Project involves several Italian Centers, where centrally trained clinicians perform the exam. The register collects, by an online database (<http://www.archiprevaleat.com/>), data about intima-media thickness (IMT) and presence of plaques in patients routinely undergoing the exam. Retrospective observational studies will be based on information collected in the Register. Our preliminary data show a high prevalence of patients with IMT and plaques. However, clinicians tend to prescribe this exam to patients at high CVD risk. Considering that this diagnostic tool is especially useful in subjects at intermediate risk, a particular effort to extend this exam to all patients should be made, to actively prevent CVD.

Introduzione

L'introduzione di un efficace regime antiretrovirale (ART) ha prodotto un notevole impatto sulla storia naturale dell'HIV, determinando un importante

decremento della mortalità ed un considerevole incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti HIV positivi. Tuttavia, questi pazienti hanno ancora un maggiore rischio di poter sviluppare comorbidità, come malattie cardiovascolari, rispetto alla popolazione generale (1-3).

Non è stata ancora compresa completamente l'eziologia dell'incremento del rischio, ma comunque un ruolo determinante nell'ambito degli eventi cardiovascolari è attribuito all'attivazione endoteliale secondaria all'infiammazione cronica (4, 5).

La misurazione dell'ispessimento medio-intimale carotideo con l'ecografia Color-Doppler è una tecnica non invasiva, sensibile e altamente riproducibile finalizzata alla valutazione dell'anatomia e della funzione vascolare e all'identificazione e alla quantificazione delle lesioni aterosclerotiche, anche a uno stadio molto prematuro. È uno strumento di ricerca ben validato ed ampiamente utilizzato nella pratica clinica (6,7).

Questa tecnica consente la misurazione di una varietà di parametri tra cui lo spessore intima-media (IMT), il diametro arterioso, la presenza di placca, il flusso sanguigno e le misurazioni della velocità. La tipica immagine in B mode della parete arteriosa è definita come modello a doppia linea, in cui la linea interna è generata dalla superficie intimale; questo approccio di imaging è uno strumento utile e sicuro per la misurazione dell'IMT (8).

Inoltre, il consensus statement dell'American Society of Echocardiography ha semplificato la metodologia di valutazione dell'ispessimento medio intimale carotideo e della placca (9).

L'IMT carotideo e la presenza di placca hanno dimostrato di prevedere eventi cardiovascolari in numerosi studi su larga scala (10-13). Inoltre, nei soggetti a basso rischio, lo screening iniziale mediante IMT e la valutazione della placca forniscono informazioni utili per la rilevazione dell'aterosclerosi subclinica (14). In più, la velocità del flusso sanguigno a livello della carotide comune valutata mediante ultrasonografia color duplex e analisi spettrale Doppler è stata associata in modo indipendente a eventuali futuri eventi cardiovascolari (15).

Nella pratica clinica, la valutazione dell'arteria carotidea mediante ecografia è un metodo molto utile, semplice e sicuro per rilevare e prevenire indirettamente la malattia cardiovascolare (CVD). Nella medicina preventiva, la misurazione dell'IMT è particolarmente importante per i soggetti con un rischio CV intermedio, vale a dire per i soggetti con un rischio di malattia CV a 10 anni tra il 6% e il 20% (16). Inoltre, i risultati patologici di IMT sono stati costantemente correlati a futuri eventi CV (16-18).

Tuttavia, nel 2013, le linee guida dell'American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) per la valutazione del rischio cardiovascolare,

hanno indicato che l'IMT carotideo in quanto livello di evidenza di classe III non era consigliato nella pratica clinica come strumento di routine nella valutazione del rischio per un primo evento di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (19). Dopo l'annuncio di queste linee guida, Naqvi et al. (20) hanno riferito che la controversia sull'utilità della misurazione dell'IMT carotideo nella stratificazione del rischio sembra derivare dalla mancanza di una metodologia uniforme negli studi sull'IMT carotideo, non dalle limitazioni intrinseche della tecnica.

PREVALEAT (PREmature VAscular LEsions and Antiretroviral Therapy) è uno studio di coorte longitudinale multicentrico che coinvolge numerosi centri italiani a partire dal 1998, finalizzato alla valutazione del rischio cardiovascolare (CV) in pazienti con infezione da HIV mediante ecografia Color Doppler (21-26). La coorte ha prodotto diversi studi negli ultimi anni in questo campo. Considerando che questa tecnica è, al momento, ampiamente diffusa tra le strutture ambulatoriali italiane per l'HIV, il nostro obiettivo attuale è quello di generare un registro nazionale dell'ecografia color-Doppler (Archi-Prevaleat) per valutare su larga scala le caratteristiche delle lesioni vascolari in pazienti HIV positivi.

Materiali e metodi

Il progetto coinvolge, attualmente, nove centri italiani in cui l'esame ecografico viene eseguito da medici appositamente formati durante una fase di educazione medica continua precedentemente organizzata dal Centro di coordinamento. Il registro si basa su una piattaforma online (<http://www.archiprevaleat.com/>) finalizzata alla raccolta di dati relativi ai pazienti sottoposti all'esame per la prima volta e per tutti i successivi esami di follow-up.

In particolare, viene registrato lo spessore medio intimale (IMT) a livello della carotide comune e interna per entrambi i lati sinistro e destro. Sono richieste almeno tre misurazioni:

1. A livello dell'arteria carotide comune: 1 cm prima della biforcazione carotidea e alla biforcazione carotidea;
2. A livello dell'arteria carotide interna: 1 cm dopo la biforcazione carotidea e 2 cm dopo la biforcazione. Un IMT > 1 mm è considerato patologico;
3. A livello del bulbo carotideo.

Vengono descritte placche aterosclerotiche, se presenti. Tutte le immagini rilevanti sono fotografate e correttamente archiviate.

Caratteristiche del campione	N=159 (%)
Pazienti >50 anni	83 (52.2)
Maschi/Femmine	124/35 (78.0/22.0)
Caucasici	155 (97.5)
Fattori di rischio per HIV	
Uomini che hanno rapporti sessuali con uomini	53 (33.3)
Uso di droghe per via iniettiva	17 (10.6)
Rapporti eterosessuali	62 (38.9)
Altri fattori di rischio	27 (16.9)
CLASSIFICAZIONE CDC: C	35 (22)
CD4+, media cell/μL ± DS	696 ± 355
Terapia con IP	53 (33.3)
Pazienti con comorbidità multiple (>1)	21 (13.2)
Storia di malattie CVD	11 (6.9)
Diabete	12 (7.5)
Trigliceridi, media (mg/dl) ± DS	170.0 ± 153.6
Colesterolo, media (mg/dl) ± DS	189.9 ± 48.8
HDL-C, media, (mg/dl) ± DS	43.6 ± 13.7
LDL-C, media, (mg/dl) ± DS	117.0 ± 38.2
In trattamento con Statine	24 (15.0)
Lesioni carotidee (IMT e/o placche)	59 (40.4)
Bulbo della carotide (N=146)	
IMT sinistra	33 (22.6)
IMT di destra	20 (13.6)
Carotide (N=111)	
IMT sinistra	14 (12.6)
IMT destra	13 (11.7)
Totale placche (N=146)	
A sinistra	37 (25.3)
A destra	29 (19.9)

Tabella 1. Principali caratteristiche dei 159 pazienti arruolati nello studio ARCHIPREVALEAT.

DS: deviazione standard;
IP: inibitori delle proteasi;
CVD: cardiovascolare;
IMT: intima-media-thickness.

Il registro genererà studi osservazionali retrospettivi, non interventistici, pianificati dal gruppo di specialisti coinvolti nel progetto durante riunioni periodiche.

I seguenti parametri saranno valutati all'inizio e alle successive visite di controllo, ogni 6-12 mesi:

1. IMT della carotide comune, interna e bulbo per entrambi i lati sinistro e destro: l'ecografia

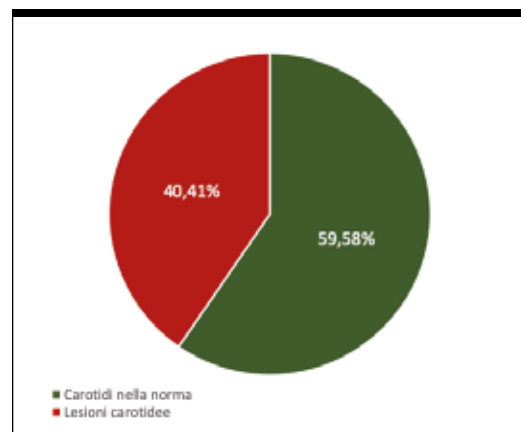


Figura 1. Percentuale delle lesioni carotidee complessive.

dei vasi epi-aortici viene eseguita utilizzando uno strumento color power Doppler con sonde da 7,5 MHz. Vengono valutate le caratteristiche dell'intima, insieme all'indice di pulsazione, all'indice di resistenza, alla velocità minima, alla velocità di picco e alla velocità media.

2. I dati relativi ai fattori di rischio indipendenti per CVD (storia familiare, fumo, tossicodipendenza attiva, consumo di alcol) vengono raccolti alla prima visita e rivalutati ogni 12 mesi.

3. Carica virale dell'HIV, conta delle cellule CD4 +, colesterolo totale sierico, LDL-C, HDL-C, glicemia, trigliceridi, indice di massa corporea (BMI) sono registrati ad ogni controllo.

Inoltre, durante lo studio, si terranno incontri periodici utilizzando video e / o immagini al fine di ottenere il confronto e la standardizzazione delle tecniche.

Risultati

Finora abbiamo arruolato 159 pazienti che hanno eseguito l'ecografia color-Doppler nei Centri partecipanti. I dati demografici dei pazienti arruolati, i dati metabolici e il risultato dell'indagine ecografica Color-Doppler sono riassunti nella **Tabella 1**.

Nella nostra coorte il 52% dei pazienti aveva più di 50 anni; le femmine erano il 28,2%; Il 13% ha mostrato comorbidità multiple e il 6,9% ha avuto una storia di malattia CV. Il 22% dei pazienti era nel gruppo C del Center for Diseases Control (CDC) - Atlanta 1993. Il 33,3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento antiretrovirale basato su inibitori della proteasi (IP). La percentuale complessiva di pazienti con lesioni carotidee (IMT e / o placche) è stata del 40,4% (**Figura 1**).

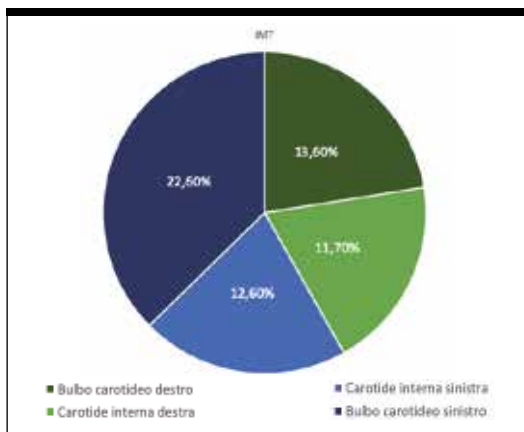


Figura 2. Ispessimento medio-intimale carotideo.

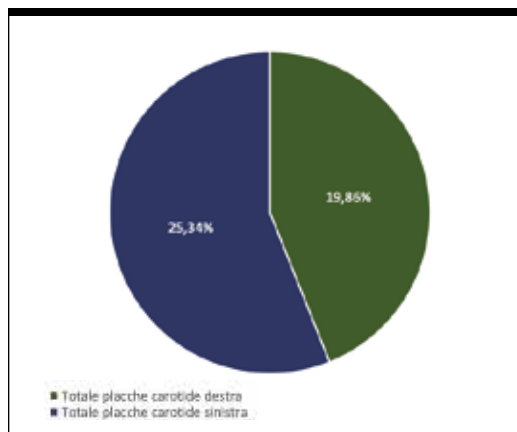


Figura 3. Totale placche.

Nel dettaglio, la prevalenza di IMT è stata del 22,6% a livello del bulbo carotideo sinistro, del 13,6% a livello del bulbo carotideo destro, del 12,6% a livello della carotide interna sinistra e dell'11,7% a livello della carotide interna destra. Abbiamo osservato una prevalenza di placche del 25,34% alla carotide sinistra e del 19,86% alla carotide destra.

È stata identificata una maggiore prevalenza di placche nella sezione del bulbo in entrambi i lati (Tabella 1 e Figure 2-4).

Discussione

I dati preliminari del nostro registro mostrano una percentuale considerevolmente elevata di pazienti con IMT e un'elevata evidenza di placche. Infatti, i pazienti con dato patologico (IMT o placca) rappresentano il 40,4% del totale. I settori carotidei più interessati sembrano i bulbi carotidei, soprattutto a sinistra. Il dato di quasi la metà dei pazienti colpiti da lesioni dei tronchi sovraortici è certamente, in sé, allarmante. Tuttavia, è interessante notare che la maggior parte dei pazienti ha più di 50 anni, e si tratta prevalentemente di pazienti di sesso maschile. Considerando inoltre lo stato di malattia da HIV, nella maggior parte dei casi sono pazienti con uno stadio avanzato della malattia. Nella maggior parte poi sono trattati con regimi antiretrovirali basati su PI, considerati a rischio cardiovascolare più elevato [21-24, 26-28]. Questi dati, pur essendo ancora preliminari, ci restituiscono il profilo tipico dei pazienti che vengono oggi avviati a questa importante indagine strumentale. È infatti evidente che i clinici tendono a sottoporre a questo esame i loro

pazienti a maggior rischio di eventi CV. Sicuramente un paziente ad alto rischio si giova di questa indagine, tuttavia, va considerato che l'ecocolore Doppler dei vasi sovraortici è particolarmente utile nei pazienti a rischio intermedio, poiché è in grado di riclassificare questi soggetti, ponendo in evidenza l'eventuale danno subclinico già nelle fasi più precoci. Ciò deve indurre i clinici ad estendere l'indagine a tutti i pazienti, per prevenire in modo proattivo la malattia cardiovascolare, che, in associazione con l'invecchiamento, l'infiammazione e la dislipidemia, può avere un impatto negativo sulla buona prognosi conquistata grazie all'avvento di farmaci antiretrovirali più sicuri ed efficaci.

Ringraziamenti

A tutti i centri che partecipano allo studio. ■

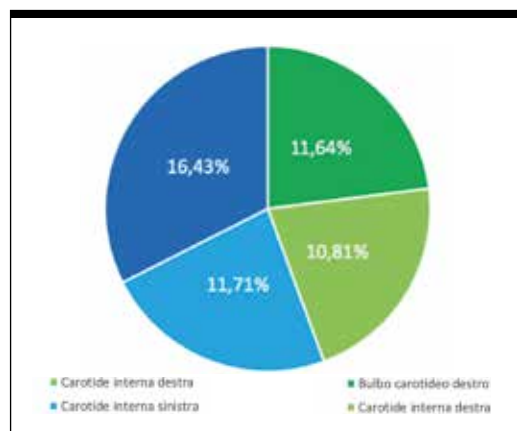


Figura 4. Placche nei diversi siti.

BIBLIOGRAFIA

1. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. *Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review.* *BMC Infect Dis.* 2017; 17:551.
2. Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, et al. *Factors Associated with Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-infected Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 Feb 20.
3. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, et al. *Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75: 568-76.
4. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, et al. *Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study.* *PLoS One.* 2019; 14: e0214735.
5. Hsue PY. *Mechanisms of Cardiovascular Disease in the Setting of HIV Infection.* *Can J Cardiol.* 2019; 35: 238-48.
6. Schmidt-Trucksass A, Grathwohl D, Schmid A, et al. *Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1091-7.
7. Schoning M, Walter J, Scheel P. *Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults.* *Stroke.* 1994; 25: 17-22.
8. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* *Circulation.* 1986; 74: 1399-406.
9. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine.* *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 93-111. quiz 189-90.
10. Salonen JT, Salonen R. *Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease.* *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1245-9.
11. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. *Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound.* *ARIC Investigators.* *Stroke.* 1993; 24: 1297-304.
12. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. *Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study.* *Circulation.* 2004; 109: 1089-94.
13. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. *Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events.* *N Engl J Med.* 2011; 365: 213-21.
14. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, et al. *High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis.* *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 809-15.
15. Chuang SY, Bai CH, Cheng HM, et al. *Common carotid artery end-diastolic velocity is independently associated with future cardiovascular events.* *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 116-24.
16. Smith Jr. SC, Amsterdam E, Balady GJ, et al., *Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: writing group II.* *Circulation* 2000; 101: E12-16.
17. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr. SK. *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* *N. N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
18. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson Jr.SK, Bond MG, Bommer W, Sheth S. *Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly, The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group.* *Stroke* 1991; 22: 1155-63.
19. Goff DC, Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* *JACC.* 2014; 63: 2935-959.
20. Naqvi TZ, Lee MS. *Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment.* *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 1025-38.
21. Maggi P, Fiorentino G, Saracino A, et al. *Precocious lesions of the carotid vessels in HIV-1 patients treated with protease inhibitors.* *Antiviral Therapy* 1999; 4 (supplement 2): 54-5.
22. Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. *Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors.* *AIDS* 2000; 14: 123-8.
23. Maggi P, Fiorentino G, Epifani G, et al. *Premature vascular lesions in HIV-1-infected patients: a clockwork bomb that will explode?* *AIDS* 2002; 16: 947-8.
24. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A on behalf of the PREVALEAT group. *Colour-doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study.* *AIDS* 2004; 18: 1023-8.
25. Maggi P, Volpe A, Bellacosa C, et al. *The role of immune reconstitution in the onset of subclinical atheromasic lesions.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52: 524-5.
26. Maggi P, Bellacosa C, Leone A, et al. *Cardiovascular risk in advanced naïve HIV-infected patients starting antiretroviral therapy: Comparison of three different regimens - PREVALEAT II cohort.* *Atherosclerosis* 2017; 263: 398-404.
27. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. *Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction.* *N Engl J Med.* 2007; 356: 1723-35.
28. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. *Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study.* *Lancet HIV* 2018; 5: e291-e300.