

AGORÀ PENITENZIARIA 2017
XVIII° Congresso Nazionale SIMSPe–ONLUS
SALUTE IN CARCERE E LEA 2017: PUNTO DI SVOLTA?

Roma, 5 Ottobre 2017

**HIV ed invecchiamento: considerazioni
su diagnosi e terapia delle comorbidità
in corso di terapia antiretrovirale**

Giordano Madeddu



uniss
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

Disclosure

Prof. Madeddu have received consultancy and/or speakers' fees from Abbott, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme and ViiV.

Ageing and health



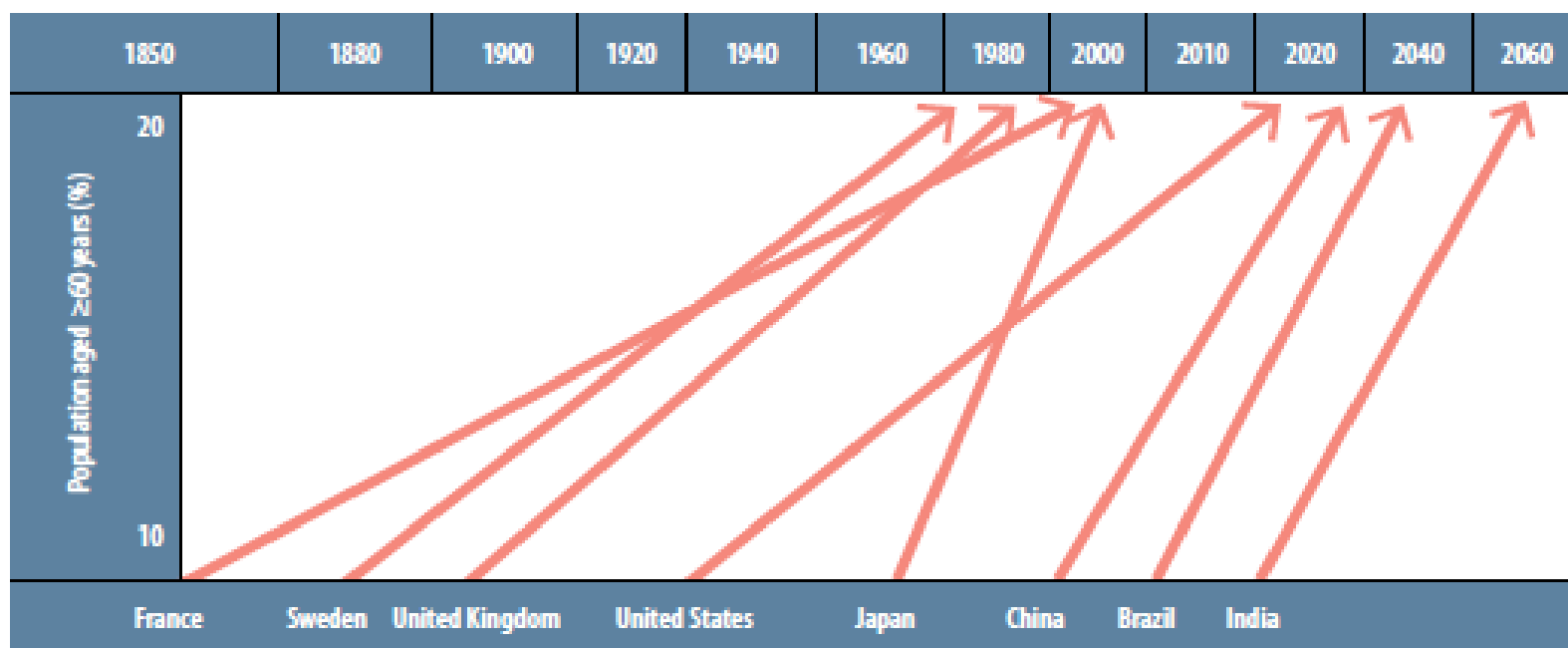
Key facts

- Between **2015 and 2050**, the proportion of the world's population over 60 years will nearly double from 12% to 22%.
 - By **2020**, the number of people aged 60 years and older will outnumber children younger than 5 years.
 - In **2050**, **80%** of older people will be living in low- and middle-income countries.
 - The pace of population ageing is much faster than in the past.
 - All countries face major challenges to ensure that their health and social systems are ready to make the most of this demographic shift.
-

“The pace of population ageing in many countries is also much greater than has been the case in the past .”

“For example, while France had almost 150 years to adapt to a change from 10% to 20% in the proportion of the population that was older than 60 years, places such as Brazil, China and India will have slightly more than 20 years to make the same adaptation.”

Fig. 3.3. Period required or expected for the percentage of the population aged 60 years and older to rise from 10% to 20%



The age profile of the population of people living with HIV is changing

- Survival rates among people infected with HIV are improving due to:¹
 - Greater access to therapy
 - More effective therapy
- Globally, the rate of new HIV infections is **decreasing**¹ however, the rate of new infections in people aged ≥ 50 years is **increasing**²
- In WHO's European region, the number of infections in people aged ≥ 50 years increased by ~40% between 2004 and 2008³
 - This compares with a 30% increase in all new infections

1. United Nations. UN World AIDS DAY Report. 2012; 2. Gay Men's Health Crisis. Growing Older with the Epidemic: HIV and ageing. 2010;

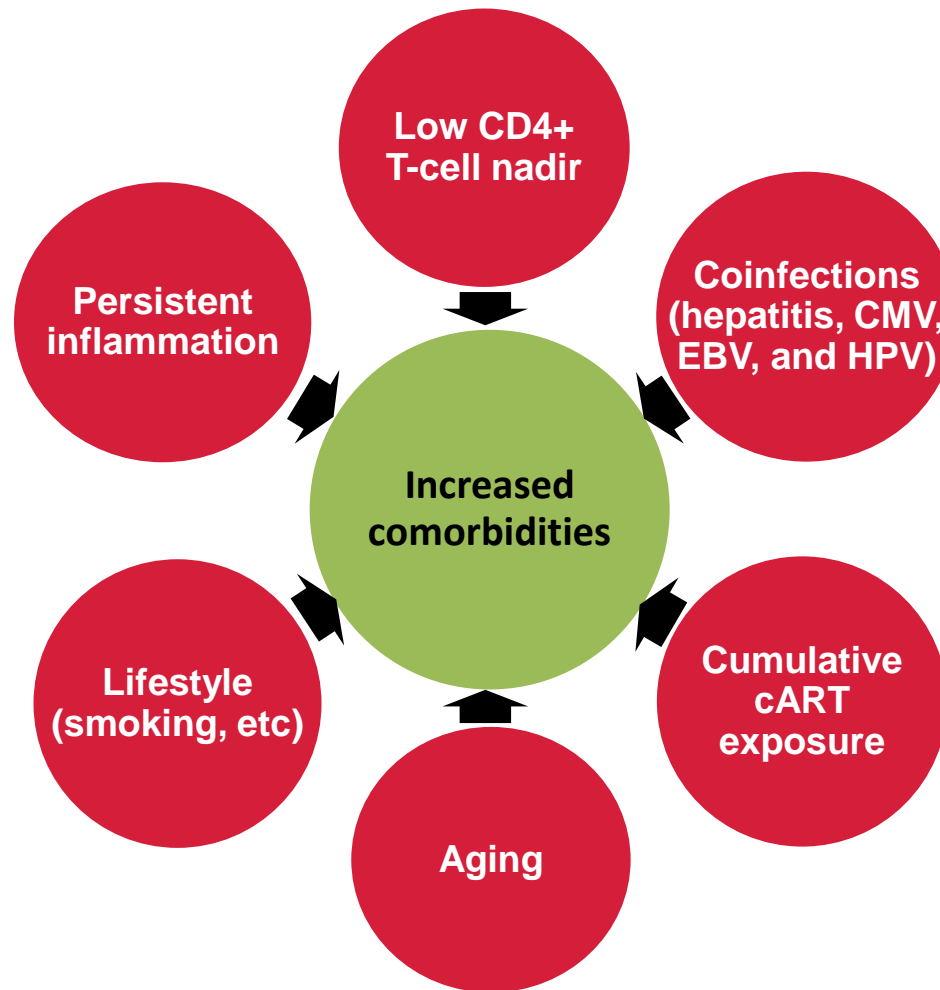
3. ECDC. HIV/AIDS Surveillance in Europe. 2011

Immunosenescence is part of the general ageing process and is associated with diseases of ageing

Immunosenescence changes in the immune system associated with age¹

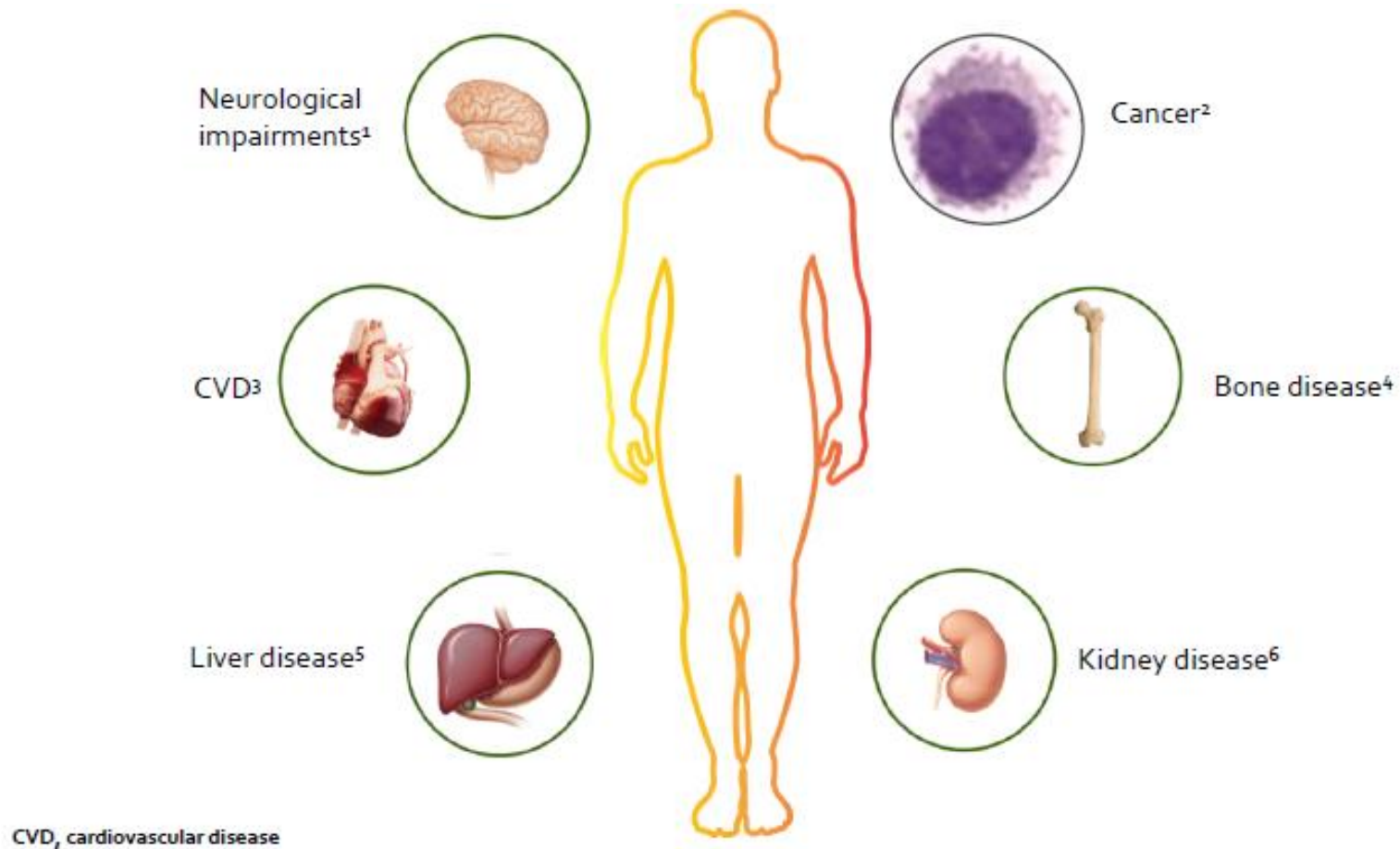
- **A multifaceted and dynamic pattern of changes at both the cellular and systemic levels²**
 - Adversely altered levels of pro-inflammatory cytokines (eg CD4, CD8, CD28, IL-6, IL-2, TNF α and IFN- γ) – in particular an increase in terminal differentiated CD4 cells³
 - Reduced T cell proliferation, associated with shortened telomeres and reduction in telomerase activity^{2,4,5}
- **Defective adaptive and innate immunity^{2,4}**
- **The inflammatory pathogenesis of many age-associated diseases suggests they may be due to immunosenescence**

HIV Disease Contributes to Non-AIDS Events



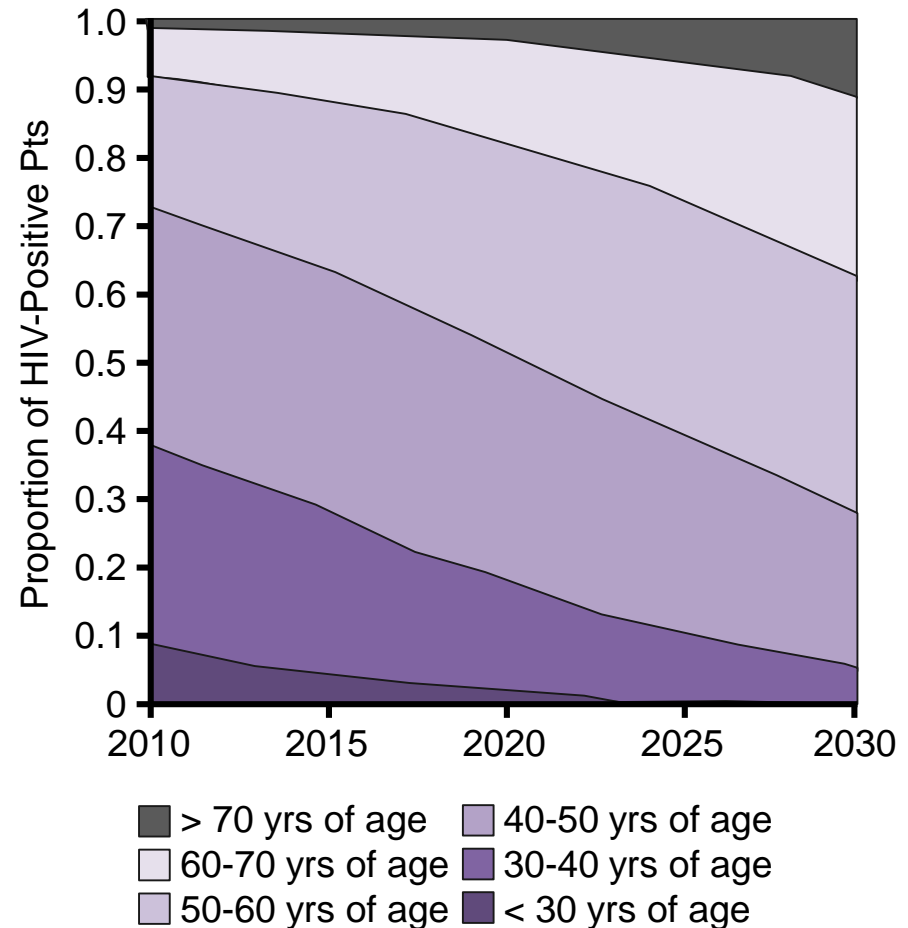
Adapted from Deeks SG, et al. BMJ. 2009;338:a3172. Operskalski EA. Curr HIV/AIDS Rep. 2011;8:12-22.

HIV infection and ART can have long-term effects on numerous aspects of health



ATHENA: Older Pts Becoming More Prevalent in the HIV-Positive Population

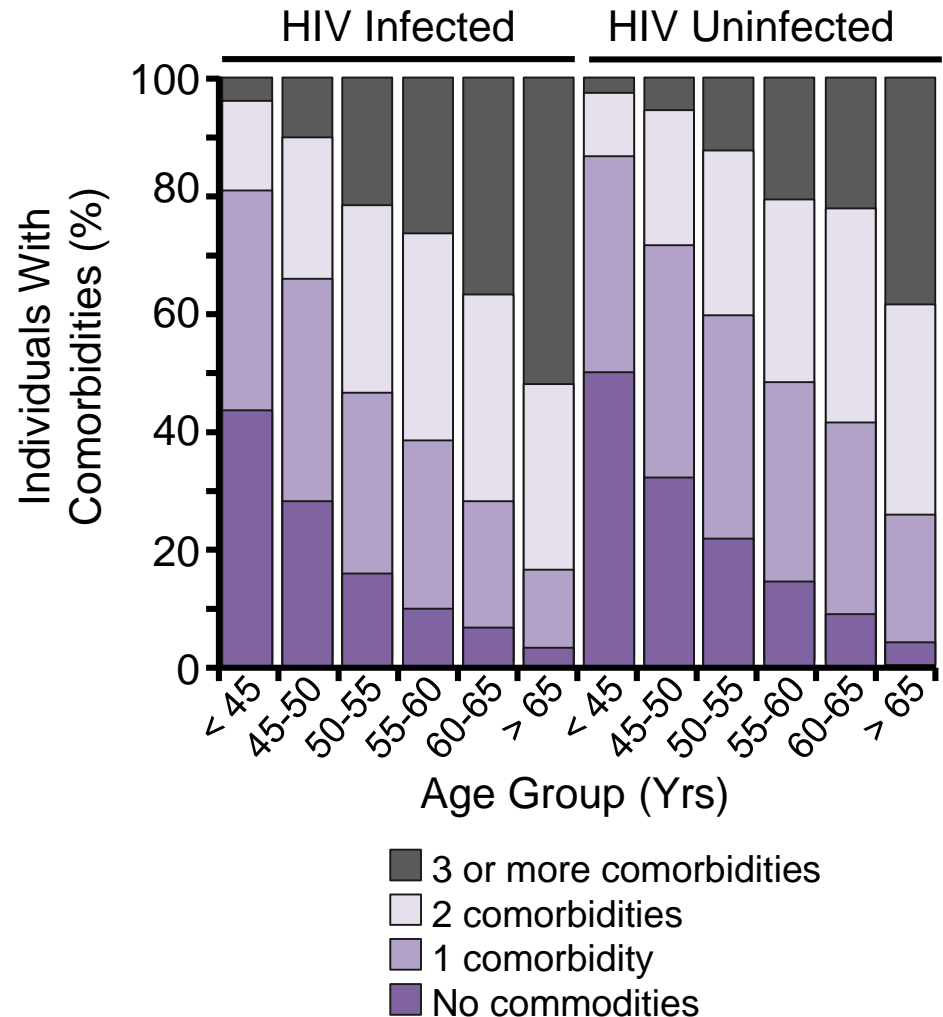
- **ATHENA: Observational cohort of 10,278 HIV-positive pts in the Netherlands**
- **Modeling study projections:**
 - Proportion of HIV-positive pts ≥ 50 yrs of age to increase from 28% in 2010 to 73% in 2030
 - Median age of HIV-positive pts on combination ART to increase from 43.9 yrs in 2010 to 56.6 yrs in 2030



ATHENA: Comorbidities Increase With Age and With HIV Infection

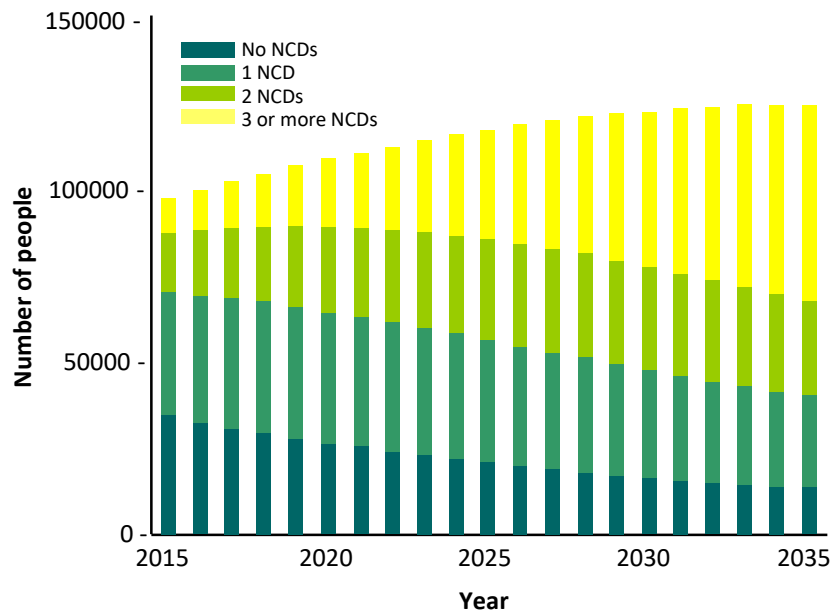
Modeling study suggests that in 2030:

- **84% of HIV+ pts will have ≥ 1 NCD**
 - Increased from 29% in 2010
 - Pts with comorbidities higher in every age group in HIV+ pts vs uninfected
- **28% of HIV+ pts will have ≥ 3 NCDs**
- **54% of HIV+ pts will be prescribed meds other than ART**
 - Increased from 13% in 2010
- **20% will take ≥ 3 meds besides ART**
 - Mostly driven by increase in CVD



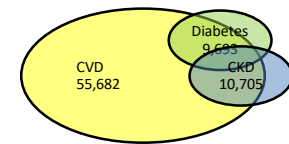
Predicted burden of comorbidities in HIV-positive individuals

Mathematical model to forecast the future clinical burden of ageing for HIV-positive population to Italy between 2015 and 2035

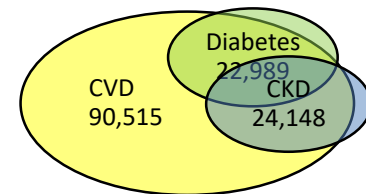


Projected burden of NCDs in HIV+ patients on ART between 2015 and 2035

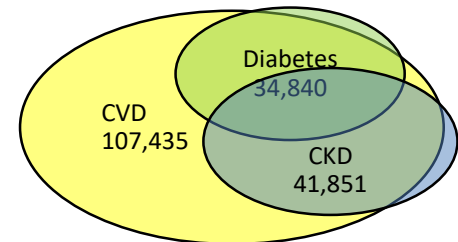
A. 2015



B. 2025



C. 2035



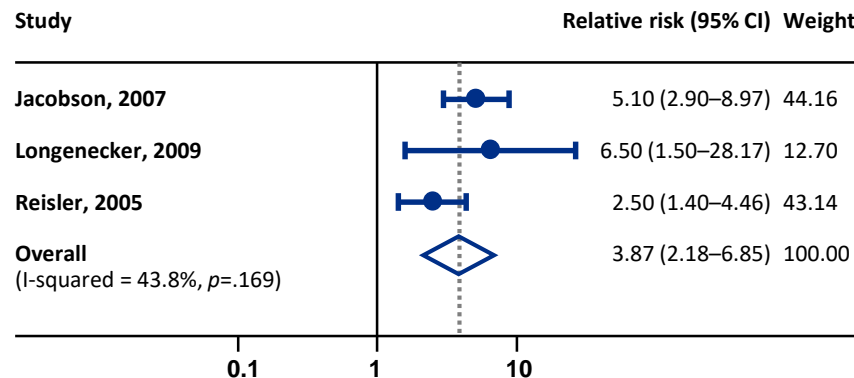
Changes in relative numbers of patients with specific NCDs over time

- Patients on ART with ≥ 3 NCDs will increase from 10% on 2015 to 46% in 2035
- NCD burden increasing with CVD, CKD and diabetes contributing to this. Similar trends to previous forecasts for The Netherlands with the exception of CKD which is expected to contribute to the greater burden in Italy (30% in Italy by 2035 vs 14% in The Netherlands by 2030)

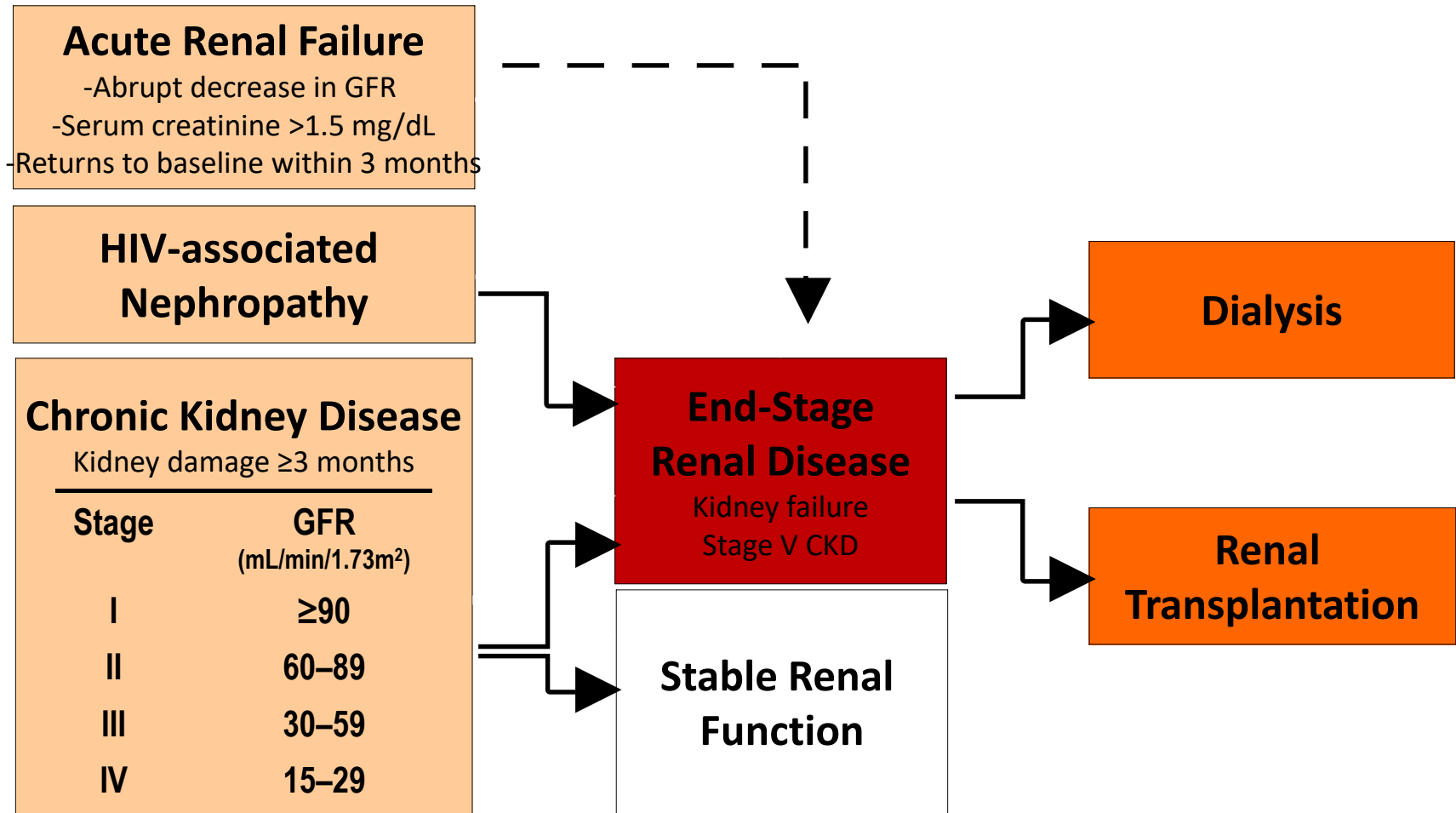
HIV patients are at increased risk of renal complications over time

- For patients with HIV, the likelihood of renal complications exceeds the average for the general population¹
- The prevalence of end-stage renal disease (ESRD) increases with longer survival²
- In addition to GFR, the urine creatinine to protein ratio is also elevated in HIV-positive patients³

Estimate of relative risk of renal disease
in HIV-positive vs uninfected⁴



Spectrum of Renal Diseases in the HIV-infected Population¹



CKD = chronic kidney disease.

1. Gupta SK et al. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1559–1585.

Risk Factors for Renal Diseases in the HIV-infected Population

- Older age
 - Associated with microalbuminuria¹ and proteinuria²
- Low CD4 cell count <200 cells/mm³ and high HIV viral load:
 - Associated with an increased risk of microalbuminuria¹, proteinuria², and acute renal failure³
- African ethnicity
 - Strong genetic predisposition to HIVAN and HIV-related ESRD⁴
 - 89.1% of AIDS-related ESRD cases reported by the USRDS in 2008⁵
- Certain medications (e.g. ART, antibiotics, and analgesics) with nephrotoxic potential
 - One-third of cases of acute renal failure in HIV-infected patients attributed to medications³

ESRD = end-stage renal disease; HIVAN = HIV-associated nephropathy; USRDS = United States Renal Data System.

1. Szczech LA et al. *AIDS*. 2007;21(8):1003–1009. 2. Szczech LA et al. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1199–1206. 3. Franceschini N et al. *Kidney Int*. 2005;67(4):1526–1531. 4. Wyatt CM et al. *Annu Rev Med*. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]. 5. US Renal Data System. 2011 USRDS Annual Data Report. Volume Two. Atlas of end-stage renal disease in the United States. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>. Accessed November 2, 2011. 6. Rhee MS et al. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):683–690.

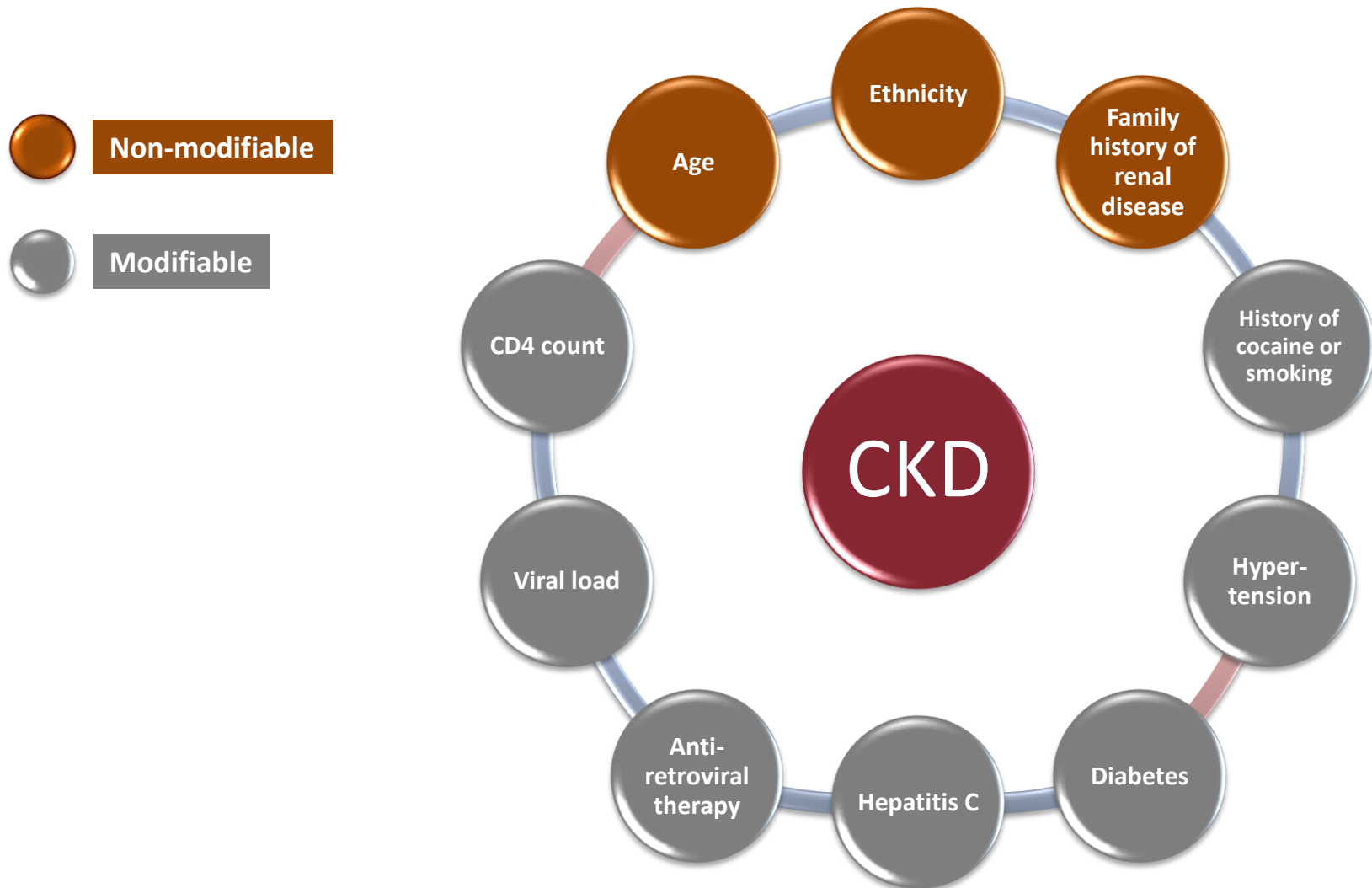
Certain Comorbidities Associated With an Increased Risk of Chronic Kidney Disease

- Hypertension
 - Increased risk of microalbuminuria¹
 - Associated with chronic renal failure²
- Type 2 Diabetes
 - Increased odds of proteinuria and eGFR<60mL/min/1.73m² associated with diabetes (OR 4.71 and 4.08, respectively; $P<0.001$) in 941 ambulatory HIV subjects with CKD.³
 - 2-fold increase in prevalence of albuminuria in HIV-infected patients with diabetes than patients with either HIV-infection or diabetes⁴
- Dyslipidemia
 - More likely in HIV-infected patients with reduced kidney function (eGFR<60mL/min/1.73m²)⁵
- Hepatitis C virus coinfection
 - Associated with higher incidence rate of acute renal failure and risk of CKD^{6,7}

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

1. Szczech LA et al. *AIDS*. 2007; 21(8):1003–1009. 2. Mocroft A et al. *AIDS*. 2007; 21(9):1119–1127. 3. Fulop T et al. *Clin Nephrol*. 2010;73(3):190–196. 4. Kim PS et al. *PLoS One*. 2011;6(9):1–7. 5. Choi et al. *Circulation*. 2010;121(5):65658. 6. Franceschini N et al. *J AIDS*. 2006;42(3):368–372. 7. Fisher MJ et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(2):222–226.

Risk factors for CKD in patients with HIV

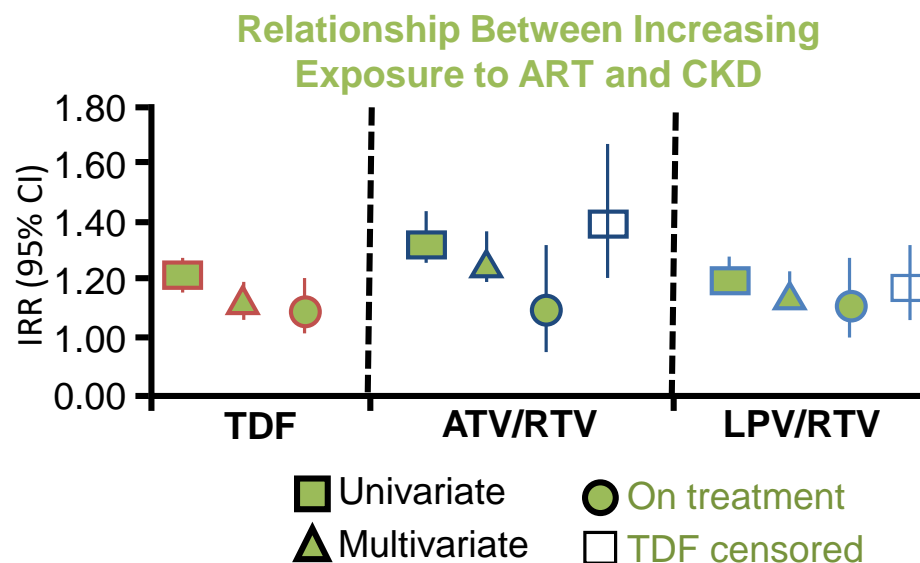


D:A:D: ART Exposure and Risk of CKD

- Retrospective analysis of pts with baseline eGFR > 90/mL/min (N = 23,560)
- Multivariate analysis: exposure to TDF, ATV/RTV, and LPV/RTV significantly associated with CKD development

CKD Risk by Yrs of ARV Exposure, IRR (95% CI)			
Drug	1 Yr	2 Yrs	5 Yrs
TDF	1.12 (1.06-1.18)	1.25 (1.12-1.39)	1.74 (1.33-2.27)
ATV/RTV	1.27 (1.18-1.36)	1.61 (1.40-1.84)	3.27 (2.32-4.61)
LPV/RTV	1.16 (1.10-1.22)	1.35 (1.21-1.50)	2.11 (1.62-2.75)

- Association with TDF or LPV/RTV and CKD remains when excluding those who stopped drugs during or before study entry
- When TDF exposure censored, CKD risk per yr of ATV/RTV or LPV/RTV exposure increased substantially
- CKD risk ↓ with time after stopping TDF



Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia renale



Stima del rischio	<p>Per lo screening della malattia renale in ogni paziente con infezione da HIV al momento della diagnosi e all'inizio della terapia antiretrovirale sono raccomandate due indagini: la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e l'esame delle urine con una determinazione della proteinuria/albuminuria.</p> <p>La valutazione della funzione glomerulare avviene con algoritmi di predizione che computano il livello di creatinina sierica, l'età, il sesso, l'etnia e misure antropometriche.</p> <p>L'algoritmo da preferire in caso di $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ è quello della CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) che sembra avere una maggiore accuratezza nel calcolo dell'eGFR rispetto alle equazioni Cockcroft-Gault e MDRD. Gli altri algoritmi (MDRD, Cockcroft-Gault) possono essere utilizzati in alternativa. L'equazione Cockcroft-Gault, in particolare, può essere considerata per il calcolo della Clearance della Creatinina in funzione della correzione del dosaggio dei farmaci antiretrovirali nel paziente con insufficienza renale.</p> <p>L'algoritmo Calculator for Risk of Chronic Kidney Disease (disponibile al sito http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=md-calculator), restituisce la probabilità di insufficienza renale cronica nei successivi 5 anni.</p> <p>La determinazione della proteinuria/albuminuria dovrebbe essere effettuata mediante esame urine spot con valutazione dei rapporti proteine/creatinina (UP/C) e albumina/creatinina (UA/C) nelle urine o, in alternativa, mediante valutazione della proteinuria/albuminuria sulle urine delle 24 ore (proteinuria quantitativa più proteinuria qualitativa mediante elettroforesi delle proteine urinarie).</p>	[AI]	[2, 13, 14]
	<p>Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio di sviluppare malattia renale cronica a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. (http://hivpv.org/Home/Tools/ChronicKidneyDiseaseTool.aspx)</p>	[BII]	[11]
	<p>La valutazione di eGFR e proteinuria dovrebbero essere effettuate anche ad ogni modifica della terapia antiretrovirale, ogni 6 mesi (eGFR) o 12 mesi (proteinuria) nei pazienti con parametri stabili, più spesso in caso di presenza o comparsa di alterazioni della funzionalità renale.</p>	[AI]	[13]
	<p>La malattia renale progressiva viene definita in caso di $\geq 25\%$ di calo in eGFR o un calo sostenuto in eGFR di $\geq 5 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{anno}$.</p> <p>Nei pazienti che eseguono terapie potenzialmente nefrotossiche, occorre valutare contestualmente nel follow up biomarcatori di danno tubulare renale prossimale, quali proteinuria con proteine a basso peso molecolare (non albumina), glicosuria con glicemia normale, ipofosforemia, iperfosfaturia, ipokaliemia, ipouricemia, acidosi metabolica.</p>	[AII]	[1]

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia renale

Gestione del paziente a rischio elevato

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita e sui fattori di rischio.	Data la stretta connessione tra danno renale e danno cardiaco, gli interventi di prevenzione cardiovascolare, con particolare riferimento alla malattia ipertensiva, appaiono efficaci anche per la prevenzione delle malattie del rene.	[AII]	
	Considerato il ruolo della co-infezione HCV nel peggioramento della CKD e vista l'elevata efficacia dei farmaci DAA anche nella popolazione HIV-positiva, il trattamento dell'infezione da HCV è suggerito in tutti i pazienti co-infetti.	[AI]	[12]

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia renale



Terapia antiretrovirale	L'inizio e la prosecuzione di una cART è fortemente raccomandato nei pazienti HIV con malattia renale cronica (CKD) o con nefropatia HIV-associata (HIVAN). Nei pazienti naïve a rischio di, o con CKD (compresi quelli con nefropatia associata all'HIV - HIVAN), il regime iniziale dovrebbe escludere farmaci antiretrovirali con possibile o nota nefrotossicità.	[AII] [BII]	[15]
	La Sindrome di Fanconi è una condizione clinica rara associata a tubulopatia prossimale che si diagnostica con i seguenti parametri: glicosuria normoglicemica, proteinuria, aumento della fosfaturia e riduzione della fosforemia, ipokaliemia (più rara), acidosi metabolica da perdita di basi (ovvero HCO ₃ basso nel sangue e urine alcaline) e aumento della creatinina. In caso di Sindrome di Fanconi va sospeso tenofovir se presente nel regime terapeutico. Nei pazienti con stima del filtrato glomerulare < 50 mL/min occorre eseguire aggiustamenti posologici laddove necessario.	[AII]	[4-5]
	Quando si sceglie un regime cART in pazienti experienced, occorre valutare la potenziale nefrotossicità dei farmaci che si utilizzano, le potenziali interazioni farmacologiche che possono aumentare la nefrotossicità dei farmaci e il rischio di progressione della malattia renale.	[AII]	
	La scelta e la tempistica di aggiustamento della dose cART o di switch terapeutico dipendono da fattori specifici del paziente (tra cui il calo l'andamento della funzionalità renale), la disponibilità di opzioni terapeutiche alternative, e la gravità della malattia renale. eGFR dovrebbe essere valutato routinariamente per aiutare a distinguere i veri cambiamenti nella funzione renale dalle fluttuazioni giornaliere fisiologiche della creatinina sierica.		
	Nei pazienti con regimi comprendenti TDF, soprattutto se associato a ATV/r o LPV/r, rivalutare la terapia in corso se il filtrato glomerulare è < 60 mL/min o in caso di rapido declino dello stesso (>5 mL/min/anno), tenendo conto della possibile non completa reversibilità del danno renale una volta instauratosi. Adottare comunque un principio di cautela nella prescrizione di TDF nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.	[BII]	[6,11]

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia renale

Le combinazioni a dose fissa non sono raccomandate in caso di insufficienza renale. In particolare:

- eGFR < 70 mL/min, evitare la coformulazione elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF

- eGFR < 50 mL/min, evitare le seguenti coformulazioni:

- FTC/TDF/efavirenz;
- **FTC/TDF/rilpivirina**
- 3TC/AZT;
- Elvitegravir/cobicistat/FTC/TDF;
- ABC/3TC/AZT;
- ABC/3TC.
- Abacavir/lamivudina/dolutegravir

- eGFR < 30 mL/min, evitare anche la coformulazione FTC/TDF e elvitegravir/cobicistat/FTC/TAF.

In caso di insufficienza renale con eGFR < 50 mL/min/1.73 m² è necessaria una riduzione del dosaggio (basata sulla Clearance della Creatinina) per tutti gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (tranne abacavir).

In caso di eGFR < 30 mL/min/1.73 m², maraviroc non va somministrato in associazione agli inibitori della proteasi e il suo dosaggio va ridotto a 150 mg x 2/die se compare ipotensione ortostatica.

Cobicistat e DTG riducono la secrezione tubulare di creatinina (inibendo diverse proteine di

[A]

[17]

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia renale

In caso di
insufficienza
renale

Occorre intensificare i controlli se il GFR sia al di sotto di 60 mL/min.

[BIII]

[9]

In base al tipo di danno renale (confermato in almeno due esami di controllo) si consigliano i seguenti provvedimenti:

- in caso di malattia renale progressiva o malattia renale cronica: si raccomanda, laddove presenti farmaci antiretrovirali alternativi, la sospensione dei farmaci potenzialmente nefrotossici (TDF, ATVr/r, LPV/r); se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica.
- in caso di disfunzione del tubulo renale prossimale: si raccomanda, laddove presenti farmaci antiretrovirali alternativi, la sospensione di TDF; se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica;
- in caso di nefrolitiasi o nefrite interstiziale: si raccomanda la sospensione di atazanavir; considerare la sospensione degli altri inibitori della proteasi con ritonavir; se l'alterazione renale persiste, si raccomanda una consulenza nefrologica.

[BII]

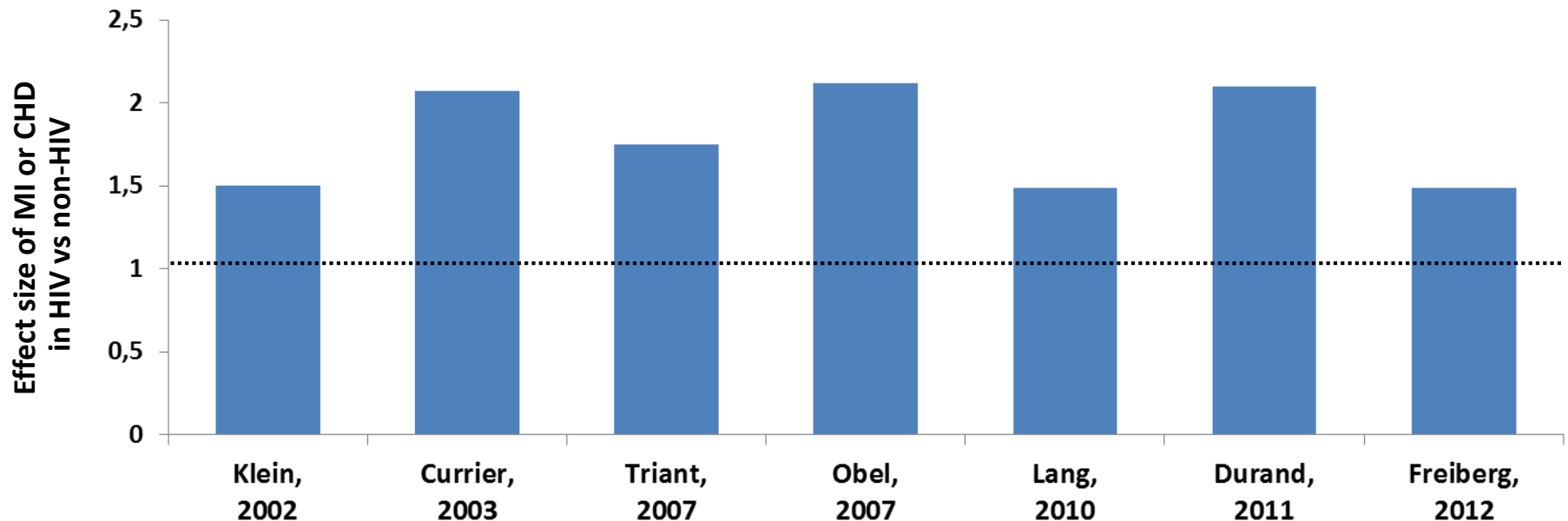
[16]

In questi casi è indicato ripetere il *risk assessment* per disfunzione renale, interrompere o variare i dosaggi dei farmaci ove indicato, ed eseguire un'ecografia delle logge renali.

[AIII]

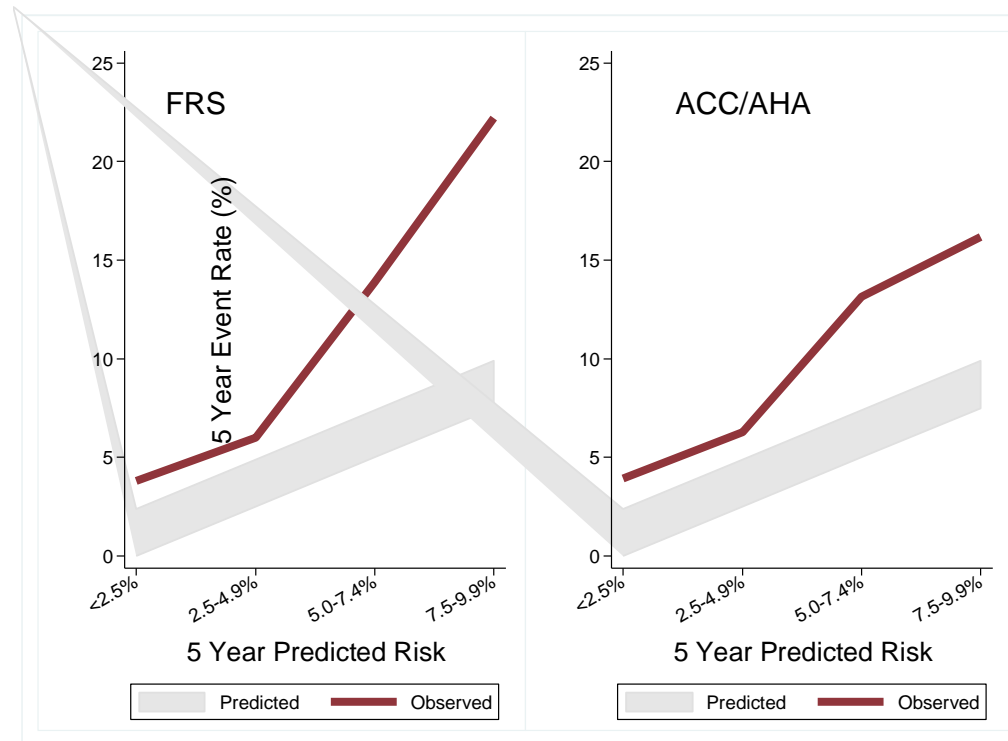
[10]

CVD risk in HIV-positive patients is beyond that predicted by traditional risk factors



Risk of heart disease is 1.5–2 times higher in HIV-positive patients, even after controlling for traditional risk factors

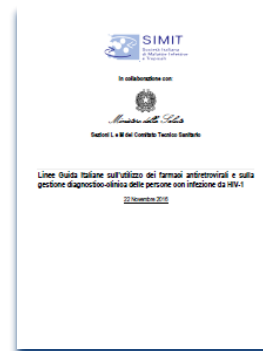
CVD Risk Prediction Algorithms Underestimate Risk in HIV



- Partners HIV longitudinal cohort, 2239 patients
- Algorithms **underestimate** CVD risk in HIV, comparing observed to predicted rates
- To identify HIV patients at a target predicted CVD risk category, a lower threshold may need to be used (e.g. use 7.5% in HIV vs 10% in the general population)

Linee guida Italiane 2016:

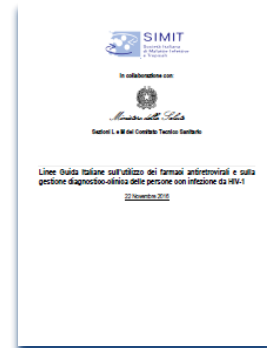
Gestione della malattia cardiovascolare



Stima del rischio	<p>L'algoritmo di Framingham stima il rischio di infarto o il rischio di evento cardiovascolare nel decennio, (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp) pur nella consapevolezza che questo strumento sottostima gli eventi clinici. Il Framingham risk score è applicabile per i maschi di età > 50 anni e per le femmine di età > 40.</p> <p>L'algoritmo proposto dall'American Heart Association, per la popolazione generale disponibile al sito: http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/ restituisce la probabilità di evento cardiovascolare nell'arco della vita dell'individuo e suggerisce indicazioni specifiche per la proposta terapeutica con statine. Questo score ha dimostrato una maggiore discriminazione nella predizione del rischio cardiovascolare rispetto ad altri.</p>	[AII]	[4-6]
	Un algoritmo HIV specifico di predizione del rischio cardiovascolare a 5 anni è stato validato nella coorte D:A:D. In conformità con i risultati di questo studio, lo strumento contempla oltre ai predittori di rischio classici, l'esposizione corrente a lopinavir ed abacavir (www.cphiv.dk/tools.aspx).	[BII]	[7]
	L'ECG è indicato per la valutazione del rischio nei pazienti ipertesi e per lo studio della conduzione nei pazienti in terapia con alcuni IP.	[AII]	[8]
	L'Holter pressorio può dare informazioni dettagliate circa il comportamento "dipper" notturno del valore pressorio, esprimendo un fattore prognostico di rischio dello stato ipertensivo	[AII]	[8]

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia cardiovascolare



Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi)	<i>Biomarkers:</i> ipertrigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità), di coagulazione (fibrinogeno, D-dimero), omocisteina di attivazione immunologica (linfociti CD8+CD38+). Lo studio di tali marcatori è al momento da riservarsi in ambito di ricerca.		[BII]	[9]
	<i>Marker di danno vascolare</i> (da riservarsi a centri specialistici).	Test diagnostici di danno funzionale : - Velocità dell'onda di polso; -- Indice pressorio caviglia braccio.	[BIII] [BII]	[9]
		Test diagnostici di danno strutturale : - Spessore medio intimale; - Calcio coronarico; Questi ultimi in particolare hanno dimostrato di essere in grado di predire gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dai fattori di rischio classici, pertanto possono essere utilizzati per riclassificare il rischio cardiovascolare intermedio.	[BII] [BII]	[9]

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia cardiovascolare



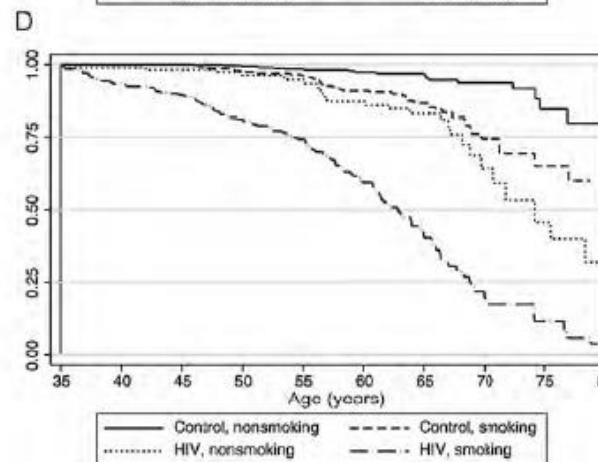
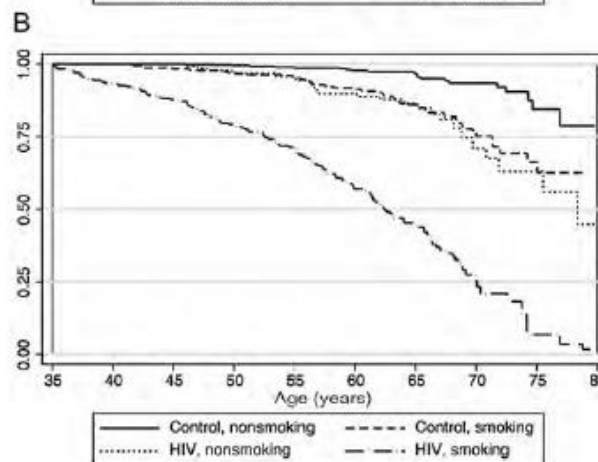
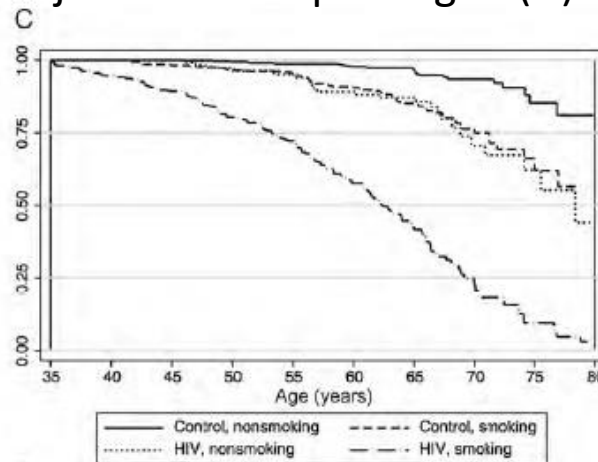
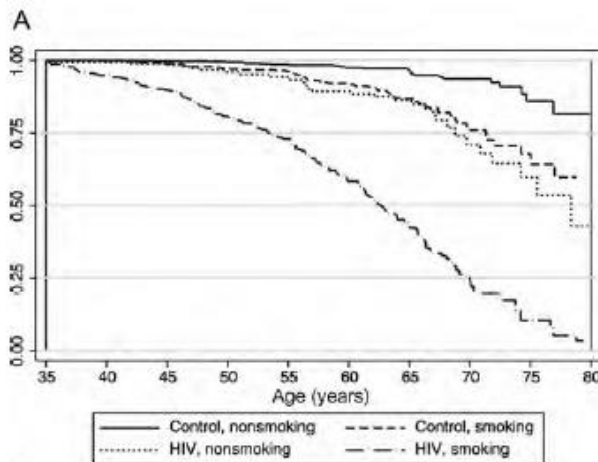
Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [14-16].

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente.	[AII]	[10]
	L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare.	[AII]	[11]

HIV-infected smokers lose more life-years to smoking than to HIV

Survival by age, stratified by human immunodeficiency virus and smoking status
for all study subjects (A), only males (B), only study subjects of Danish origin (C), and only study subjects from Copenhagen (D)



- 2921 HIV patients and 10 642 controls were followed for 14 281 and 45 122 person-years, respectively
- In a setting where HIV care is well organised and antiretroviral therapy is free of charge, HIV- infected smokers lose more life-years to smoking than to HIV
- The excess mortality of smokers is tripled and the population-attributable risk of death associated with smoking is doubled among HIV patients compared to the background population

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia cardiovascolare



Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [14-16].

STRATEGIE DI INTERVENTO	RACCOMANDAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	La sospensione del fumo di sigaretta è l'intervento preventivo più efficace nel controllo del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità globale del paziente.	[AII]	[10]
	L'attività fisica aerobica eseguita per non meno di 30 minuti 3 volte la settimana riduce il rischio cardiovascolare.	[AII]	[11]

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia cardiovascolare

Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [14-16].

Pazienti naïve

L'incremento del rischio attribuibile alla terapia antiretrovirale è modesto e in grado di estrinsecarsi dal punto di vista clinico solamente nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare globale. Per questi farmaci il rischio cardiovascolare appare in parte indipendente dal loro impatto metabolico. In pazienti <i>con elevato rischio cardiovascolare</i> (Framingham > 20% o con malattia cardiovascolare subclinica), l'uso di farmaci, il cui utilizzo è stato associato ad un più elevato rischio di eventi cardiovascolari (LPV/r, ABC), andrebbe riservato a coloro che non hanno alternative.	[BII]	[12]
I pazienti che iniziano la cART con regimi contenenti ATV/r hanno mostrato in uno studio clinico randomizzato, una minor progressione dello spessore medio intimale, rispetto a chi ha iniziato al cART contenente DRV/r.	[AI]	[13]
Il trattamento con regimi a tre farmaci contenenti INI o NNRTI (RPV, NVP) determinano minori alterazioni dei lipidi plasmatici rispetto ad altri regimi. Ciò è da tenere in considerazione soprattutto nei pazienti già dislipidemici o diabetici.	[AI]	[14-16]

Linee guida Italiane 2016:

Gestione della malattia cardiovascolare

Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [All] [14-16].

Switch pazienti già in trattamento in	Le indicazioni di <i>switch</i> di terapia antiretrovirale sono parte integrante degli interventi di riduzione del rischio cardiovascolare.	[BII]	
	Il requisito fondamentale nella scelta di un trattamento antiretrovirale alternativo è la presunzione di efficacia virologica.	[All]	
	Il razionale sotteso allo <i>switch</i> terapeutico è la consapevolezza che non tutti i farmaci antiretrovirali hanno lo stesso impatto di tossicità metabolica con particolare riferimento alla dislipidemia, alla resistenza insulinica e diabete. Gli interventi di sostituzione efficaci comprendono:	[AI]	
	1. Sostituzione di IP/r con NNRTI (RPV, ETV, NVP) o con IP (con o senza booster di RTV), ma con minor impatto metabolico (ATZ, DRV) o con RAL	[AI]	
	2. Sostituzione di ABC con TDF o con regimi non includenti NRTI;	[AI]	
	3. Sostituzione a regimi contenenti NVP mirati all'aumento della colesterolemia HDL.	[AI]	
	La sostituzione da IP/r a RAL ha suggerito un possibile impatto degli INI nel ridurre alcuni biomarcatori dell'infiammazione sistemica.	[BIII]	[17]
	La sostituzione dei farmaci antiretrovirali, come strategia di prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, deve essere contestualizzata agli interventi sugli stili di vita volti alla diminuzione dei fattori di rischio classici e va soppesata caso per caso valutando i rischi e i benefici di ogni proposta alternativa.	[BII]	
	Il monitoraggio dell'insulinemia può stimare la tossicità metabolica dei farmaci antiretrovirali e di essere in grado di predire la comparsa del diabete.	[BII]	

Linee guida Italiane 2016:

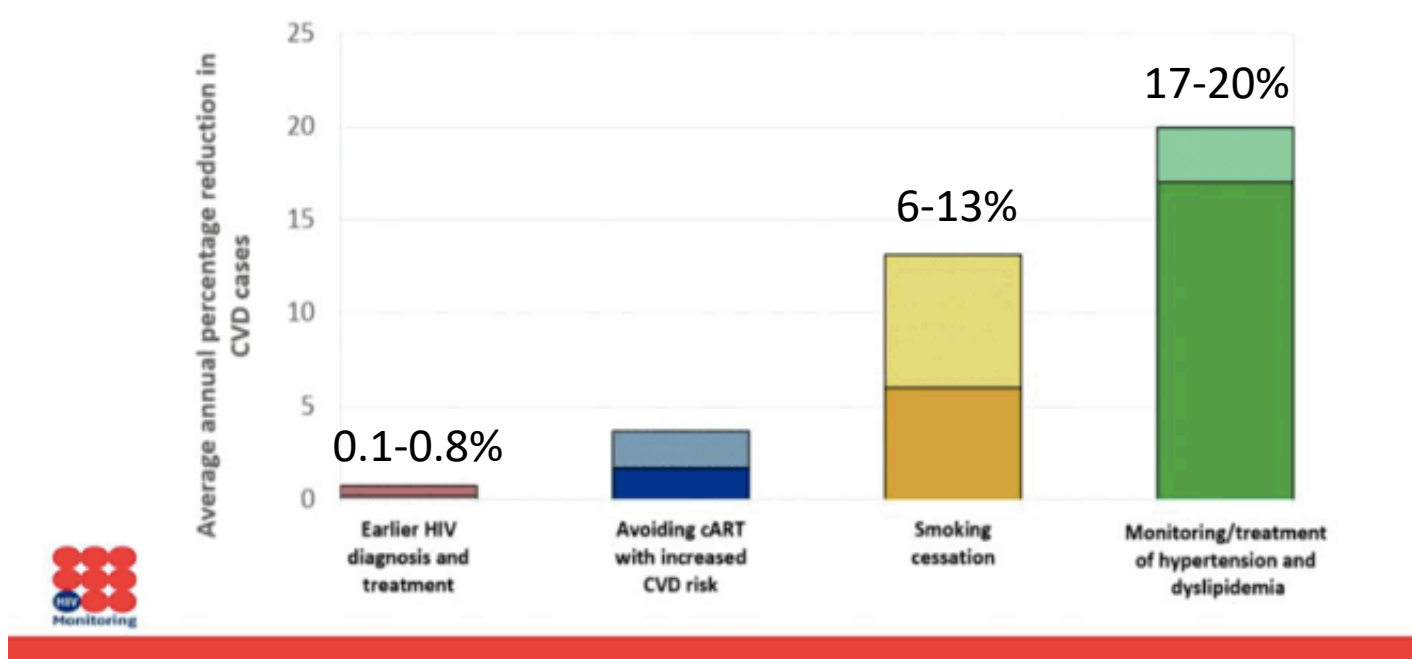
Gestione della malattia cardiovascolare

Gestione del paziente a rischio elevato

L'entità della stima del rischio cardiovascolare globale giustifica l'intensità degli sforzi da dedicare alla prevenzione delle malattie cardiovascolari [AII] [14-16].

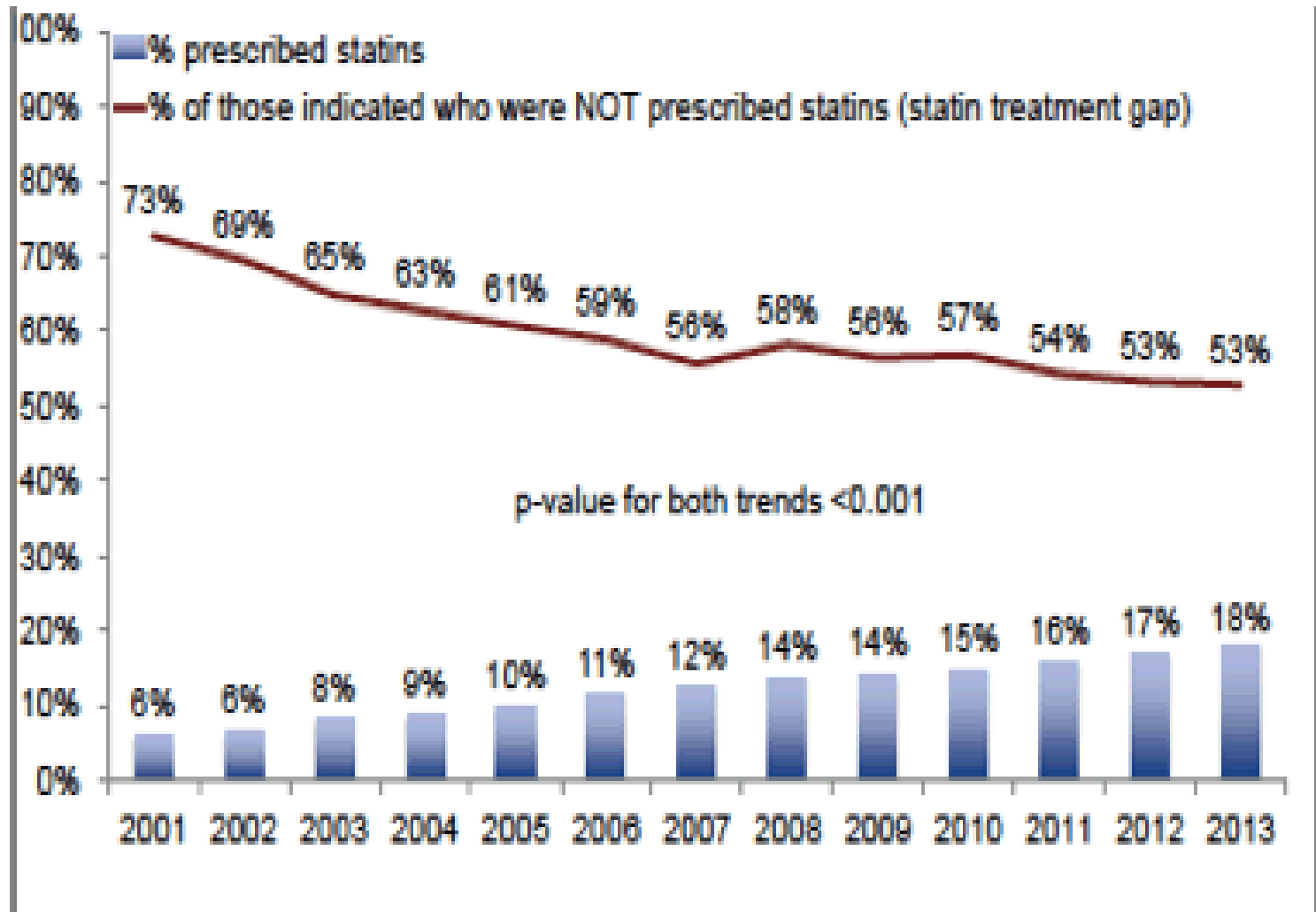
Terapie complementari	I fattori di rischio cardiovascolare classici, l'ipertensione e il diabete in particolare, contribuiscono all'evento cardiovascolare in maniera più significativa rispetto alla popolazione generale. Le terapie complementari comprendono la terapia anti-ipertensiva, antiaggregante, antidiabetica e ipolipemizzante. I principi di trattamento di queste condizioni morbose sono analoghi a quelli della popolazione generale e devono tenere in attenta considerazione l'età del soggetto, le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali, la necessità di un intervento più aggressivo per raggiungere i livelli soglia individuati.	[AII]	
	L'intervento su più fattori di rischio contemporaneamente ha un effetto moltiplicativo sulla riduzione del rischio cardiovascolare globale.	[AII]	
	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con infezione da HIV, le statine sono in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e globale. In considerazione del loro effetto pleiotropo sul livello di infiammazione, l'infezione da HIV può essere considerata una indicazione allargata il cui beneficio va bilanciato rispetto ai rischi potenziali di tossicità a lungo termine, ai rischi legati all'uso di farmaci contemporaneamente e alle interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali. Da evidenziarsi il ruolo della co-infezione HCV nel determinare un aumentato rischio cardiovascolare.		[18] [19,20]

Cardiovascular prevention policy in HIV: recommends from a modelling study

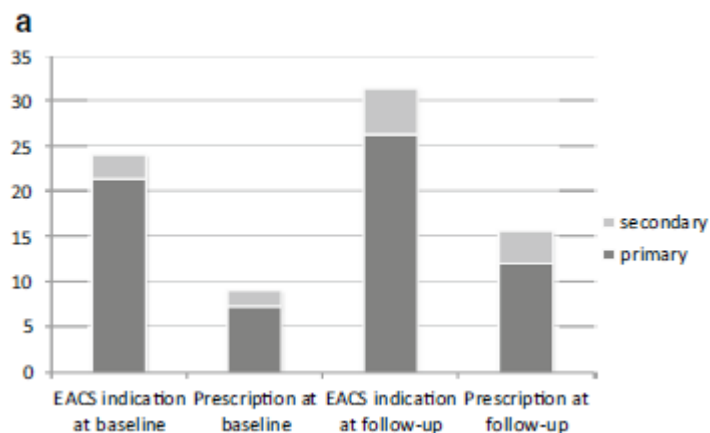


- Earlier ART had the least impact
- Cardio-friendly ART was only slightly better
- Interventions of smoking cessation and optimization of blood pressure and lipids were predicted to prevent many more CVD events, even if only half-heartedly embraced

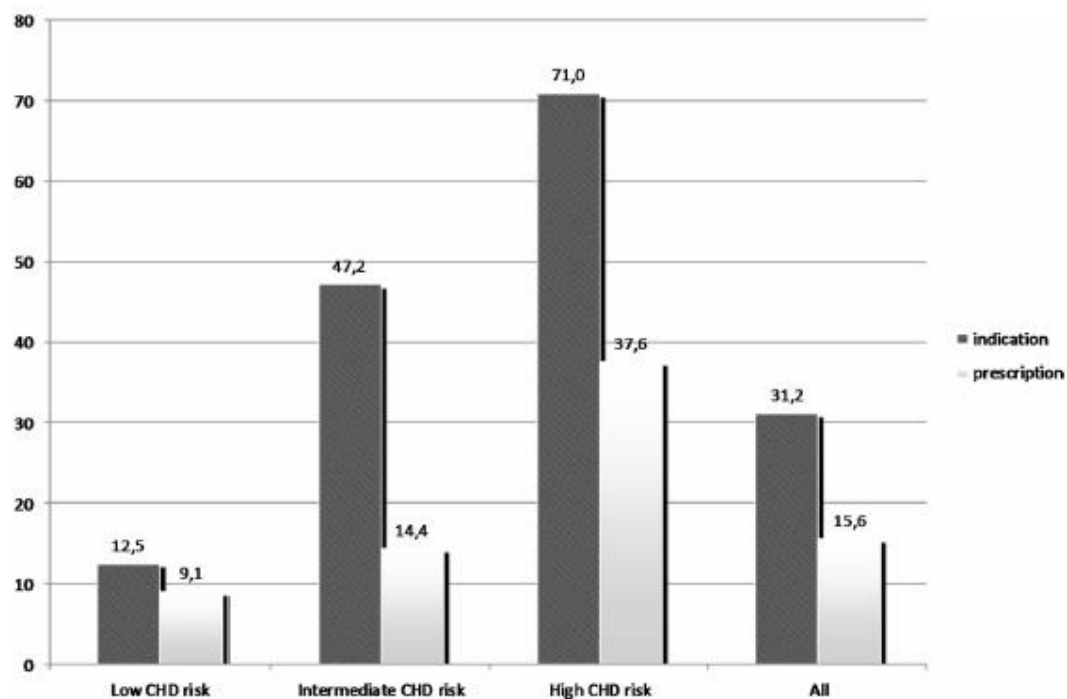
Large gap between statin eligibility and prescription among HIV+ in North America



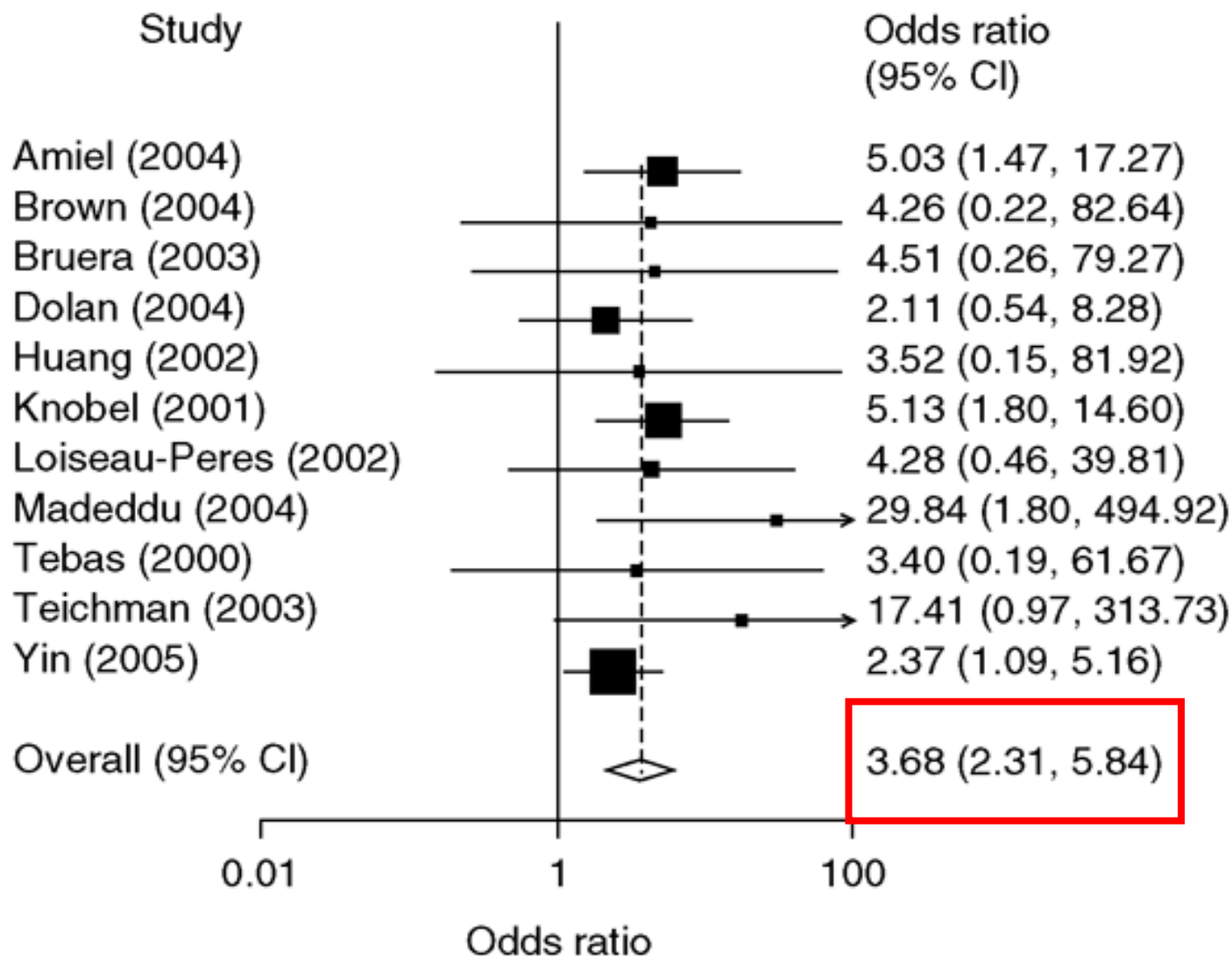
Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study



A multicenter prospective cohort including 1182 pts



Odds of osteoporosis: HIV- vs HIV +

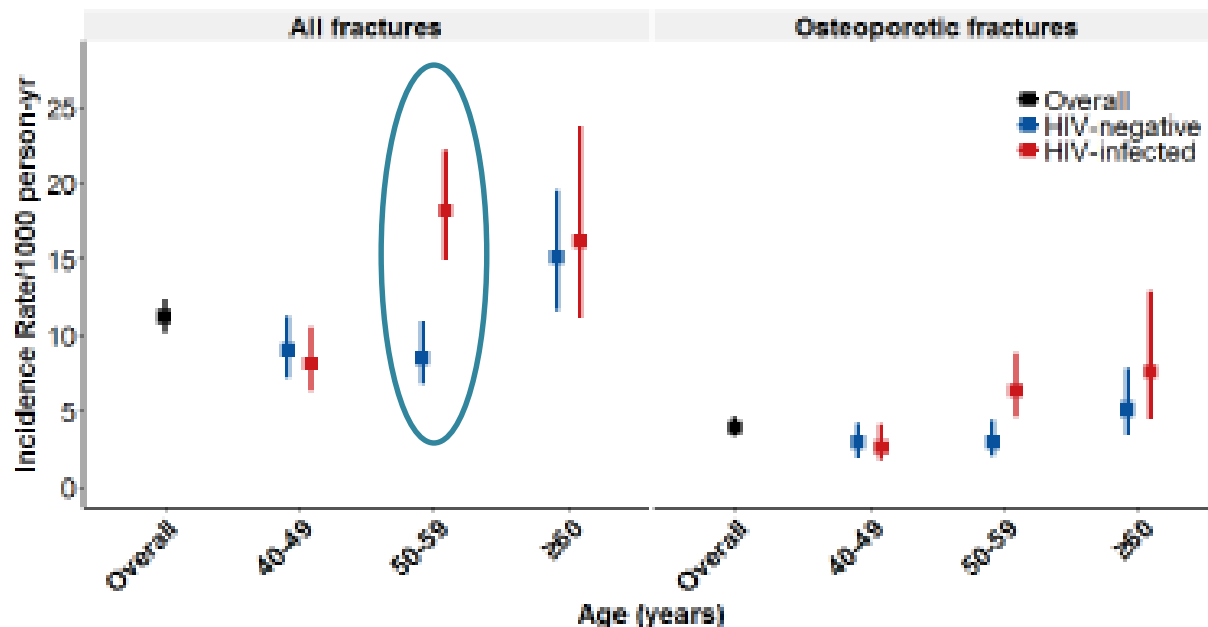


Fractures Occur at a Younger Age in HIV+ Men in the Multicenter AIDS Cohort Study



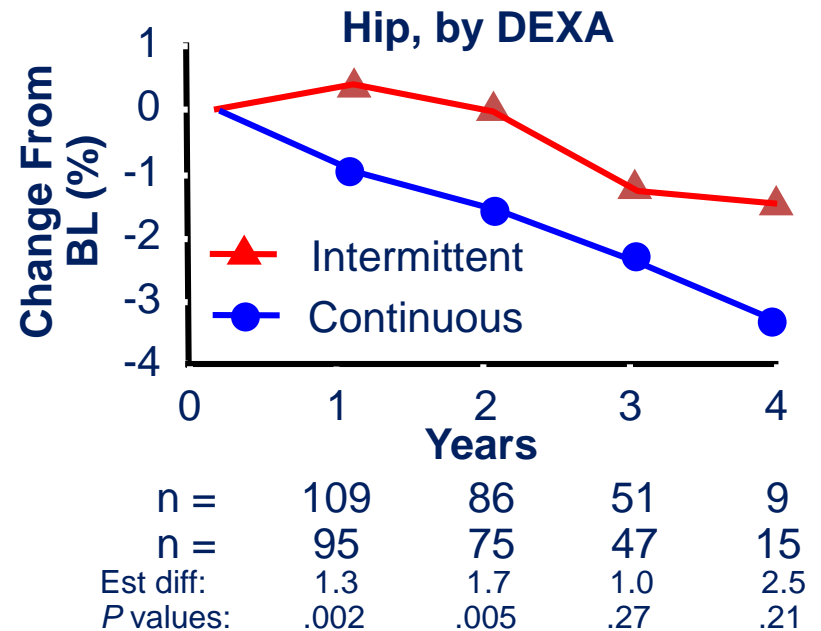
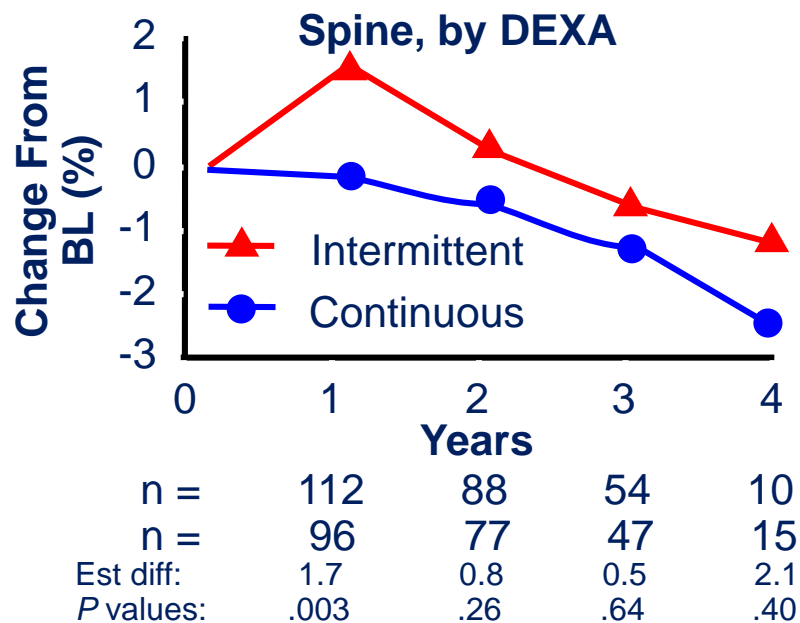
- ✓ Between 1984 and 2014, self-reported bone fractures were ascertained at semi-annual visits in 1302 HIV-infected and 1302 HIV-uninfected men over age 40.
- ✓ Bone fracture incidence increased with age among HIV-infected and uninfected men but was higher among HIV-infected men. **A significant fracture increase was found among 50-59 yo HIV-infected men, highlighting the importance of osteoporosis screening in HIV infected men above the age of 50.**

Figure 1. Incidence rates of all fractures and osteoporotic fractures



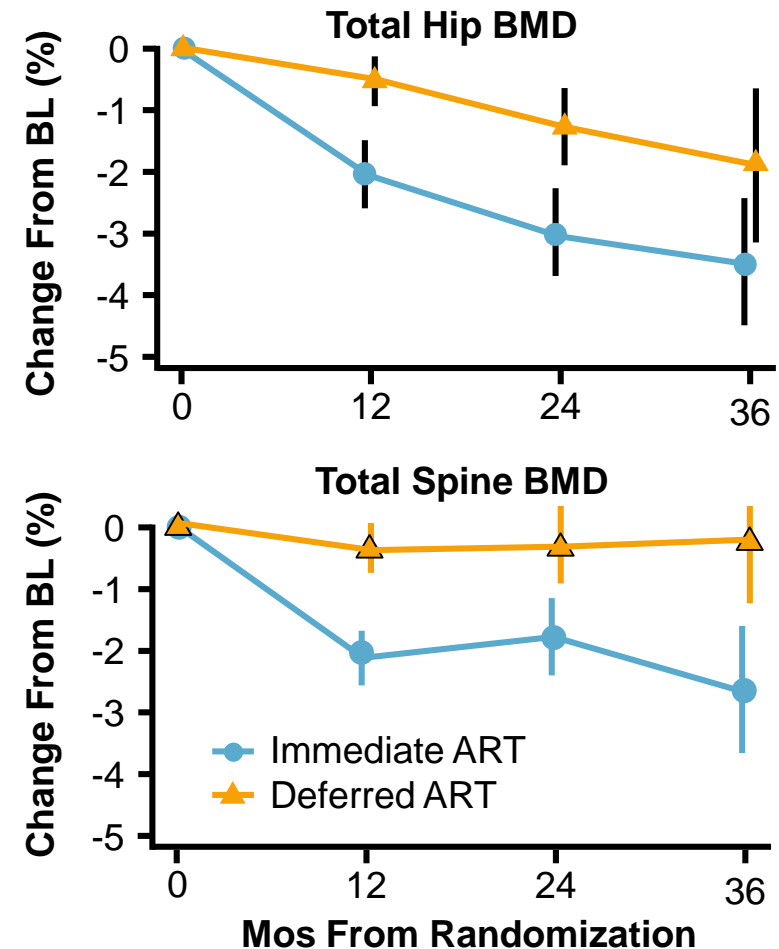
SMART: BMD Loss With Continuous vs Intermittent Antiretroviral Therapy

- Continuous ART associated with significantly larger BMD decline than intermittent ART; only observed disadvantage of continuous treatment in study
 - By year, differences in BMD between arms are statistically significant only in the first 1-2 years of follow-up; few patients included in analysis in Years 3-4



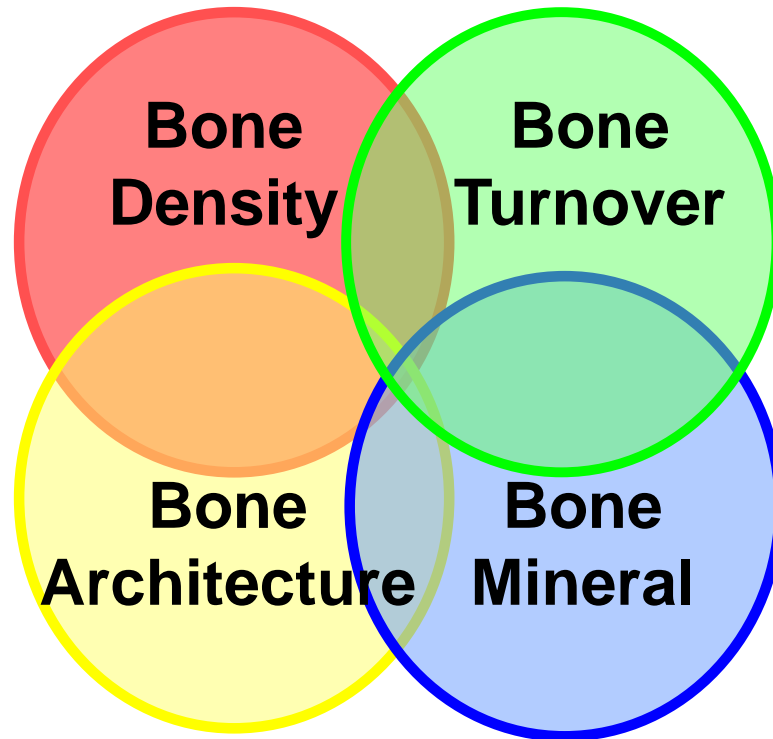
START Substudy: BMD Changes With Immediate vs Deferred ART Over 3 Yrs

- Substudy included 193 pts in early ART arm and 204 pts in deferred ART arm with f/u
- Greater BMD loss in hip and spine with immediate vs deferred ART
 - Estimated mean difference for hip: -1.5% (95% CI: -2.3% to -0.8%; $P < .001$)
 - Estimated mean difference for spine: -1.6% (95% CI: -2.2% to -1.0%; $P < .001$)
- Osteoporosis incidence similar between arms ($P = .27$)



Contributors to Bone Strength

Factors of Bone Quality



Misura della BMD (g/cm²)

DEXA



DXA Results Summary:

Region	sBMD (mg/cm ²)	T - score	Z - score
Total	1150	-0.1	1.5

Total BMD CV 1.0%

WHO Classification: Normal

Fracture Risk: Not Increased

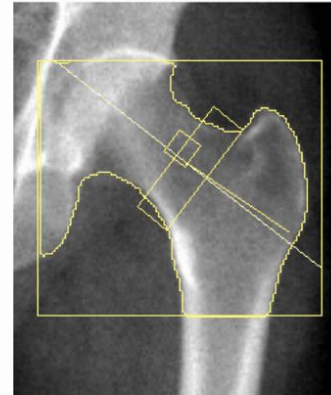
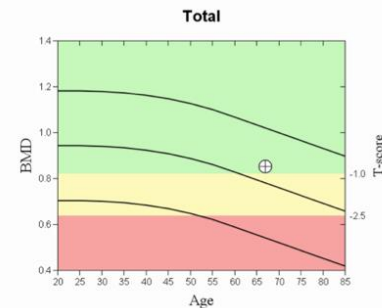


Image not for diagnostic use

109 x 98

NECK: 49 x 15

HAL: 115 mm



DXA Results Summary:

Region	sBMD (mg/cm ²)	T - score	Z - score
Total	1150	-0.1	1.5

Total BMD CV 1.0%

WHO Classification: Normal

Fracture Risk: Not Increased

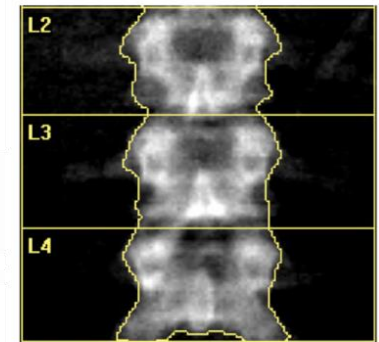
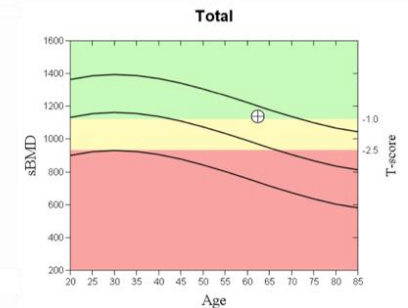
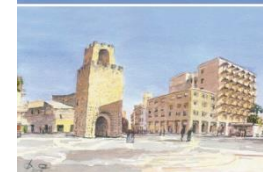


Image not for diagnostic use

116 x 149

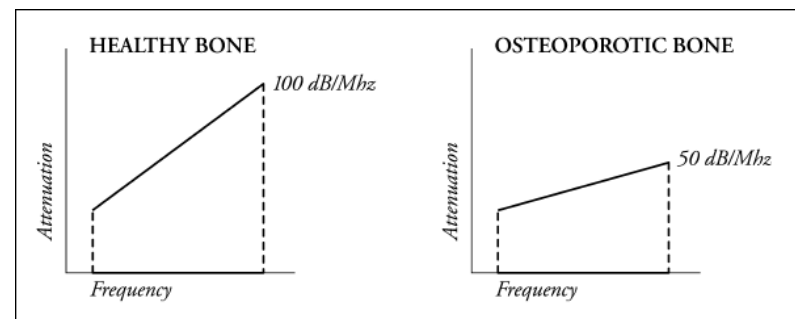
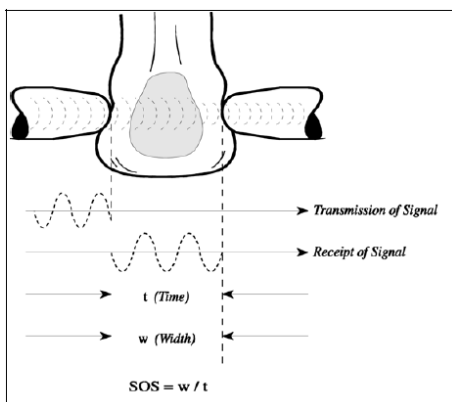
DAP: 1.6 cGy*cm²



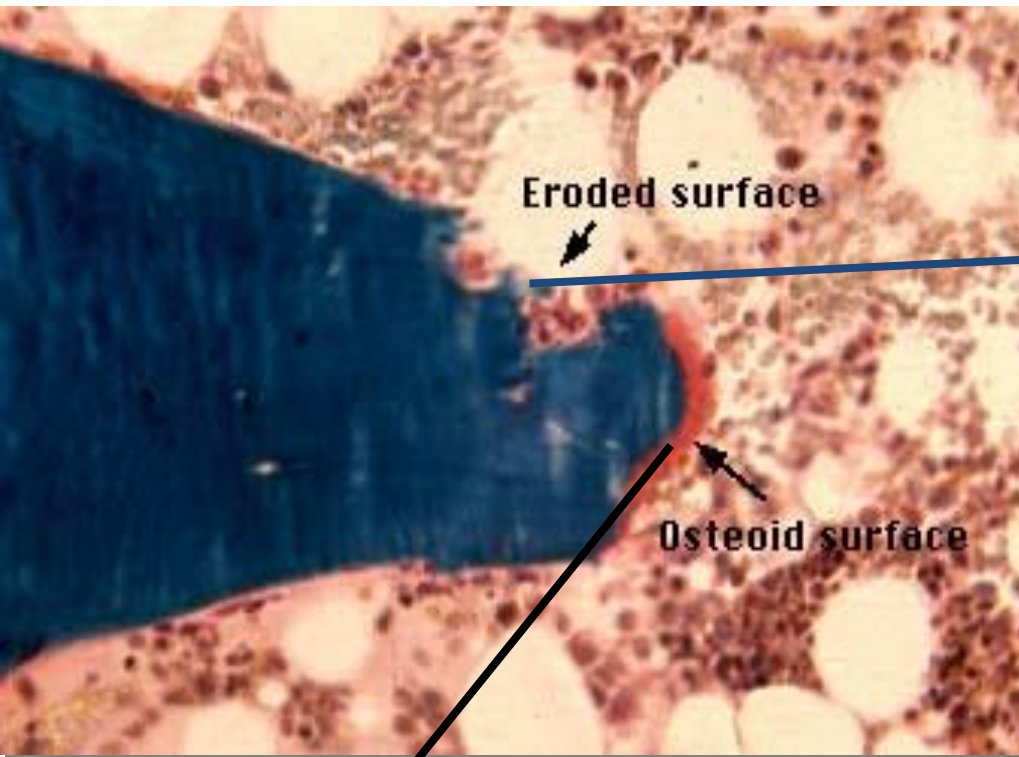


Misurazione BMD tramite QUS calcaneare

- ✓ Speed of Sound (SOS)
- ✓ Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)
- ✓ Quantitative Ultrasound Index (QUI) o Stiffness
- ✓ Estimated heel BMD



Bone turnover



Formation

Formation Markers

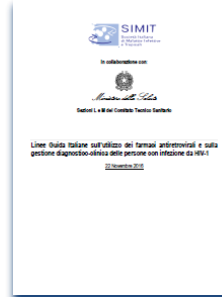
- Osteocalcin (OC)
- Bone-specific alkaline phosphatase (BAP)
- Amino terminal propeptide of type I collagen (PINP)
- Carboxyl terminal propeptide of type I collagen (PICP)

Resorption

Resorption Markers

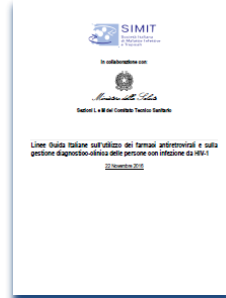
- Pyridinoline (Pyr)
- Deoxypyridinoline (dPyr)
- Amino terminal telopeptide of type I collagen (NTX)
- Carboxyl terminal telopeptide of type I collagen (CTX)
- Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)¹⁴

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia dell'osso



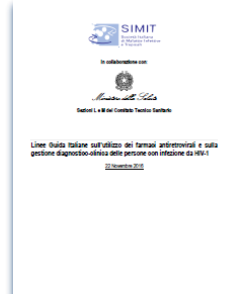
Individuazione dei fattori di rischio	I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, ipertiroidismo, familiarità per fratture di femore, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà/immobilizzazione protratta, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, razza caucasica, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi (5 mg/die prednisone equivalenti) per via sistemica per > 3 mesi.	[AI]	
	In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in inverno e in primavera o alternativamente offrire la supplementazione con vit D. Poiché in alcuni casi (specie nei soggetti con livelli di 25-OH vitamina D molto bassi) la comune supplementazione standard può non essere in grado di far raggiungere livelli plasmatici ottimali, sarebbe opportuno controllarli dopo 6 mesi dall'inizio della supplementazione.	[BII]	[3]
	L'iperparatiroidismo secondario è una condizione frequente nei pazienti HIV-positivi, è spesso legato ad un quadro di ipovitaminosi D e determina un aumento del turn-over osseo. Utile è la determinazione del PTH associata al dosaggio della 25-OH Vitamina D.	[BII]	[4]
	Una corretta valutazione dell'osso deve comprendere lo studio degli indici del metabolismo minerale, per escludere altre forme di osteoporosi secondaria.	[AI]	[5]

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia dell'osso



Stima del rischio	In tutti i pazienti di età > 40 anni è indicato stimare il rischio di frattura a 10 anni utilizzando l'algoritmo FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). L'algoritmo è indicato solo per pazienti di età > 40 anni, può sottovalutare il rischio nei soggetti con HIV, e occorre inserire l'HIV come causa secondaria di osteoporosi.	[AII]	[6]
	L'ecografia quantitativa (QUS) del calcagno può essere considerata come esame di screening in alternativa alla DXA laddove quest'ultima non sia disponibile, ma al momento attuale non vi è un'evidenza sufficiente per raccomandare questa indagine come esame di screening di primo livello per la diagnosi di osteopenia/osteoporosi. Nelle donne in menopausa, in particolare, può aiutare ad individuare meglio i pazienti da inviare ad esame DXA.	[BII]	[15-17]

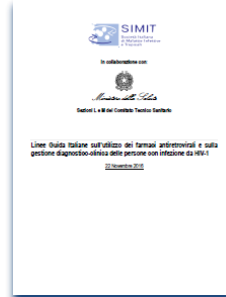
Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia dell'osso



Valutazione individuale di vulnerabilità

<p>La DXA è il <i>gold-standard</i> per lo studio della densità minerale ossea (BMD). La BMD è il più importante fattore di rischio indipendente per frattura.</p> <p>La DXA è indicata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donne in menopausa; • Uomini di età maggiore di 50 anni; • Rischio fratturativo rischio intermedio o alto stimato con FRAX maggiore di 10% (10 anni). • Storia anamnestica di frattura osteoporotica. • Terapia steroidea orale > 5mg/die di prednisone per > 3 mesi. <p>Il valori di riferimento di BMD sono stabiliti in base allo Z-score per le donne in pre-menopausa e gli uomini < 50 anni d'età e il T-score oltre queste fasce di età.</p>	[AII]	[7]
<p>L'intervallo tra le scansioni DXA dovrebbe essere stabilito in base al deficit di BMD osservato: ogni 1-2 anni per i pazienti con osteopenia avanzata (T score, -2.00 a -2.49), dopo 5 anni per quelli con osteopenia lieve-moderata (T score, -1.01 a -1.99).</p>	[BII]	
<p>La valutazione per le fratture vertebrali subcliniche mediante morfometria vertebrale del rachide toracico e lombare o tramite software dedicati in DXA deve essere effettuata nelle donne in postmenopausa e negli uomini di età compresa tra 50-69 anni con specifici fattori di rischio quali, storia anamnestica di frattura osteoporotica, calo staturale > 4 cm, trattamento steroideo cronico.</p>	[BII]	[2]
<p>I marcatori di riassorbimento osseo possono essere utili nel predire il rischio di frattura, integrano il dato densitometrico, e nel follow-up possono dare informazioni sulla variazione di attività dell'unità di rimodellamento osseo già dopo 3-6 mesi. Tale valutazione è particolarmente indicata per monitorare l'efficacia delle terapie antirassorbitive, con alendronato in particolare.</p>	[BI]	

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia dell'osso

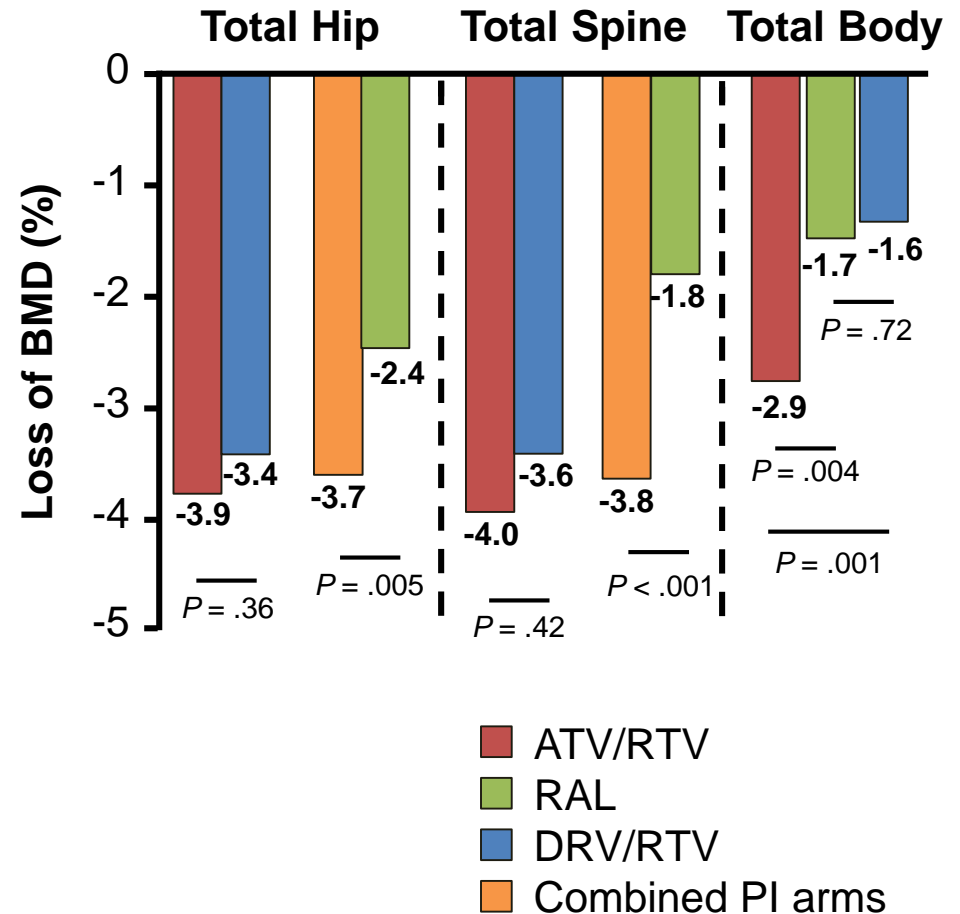


Gestione del paziente a rischio elevato

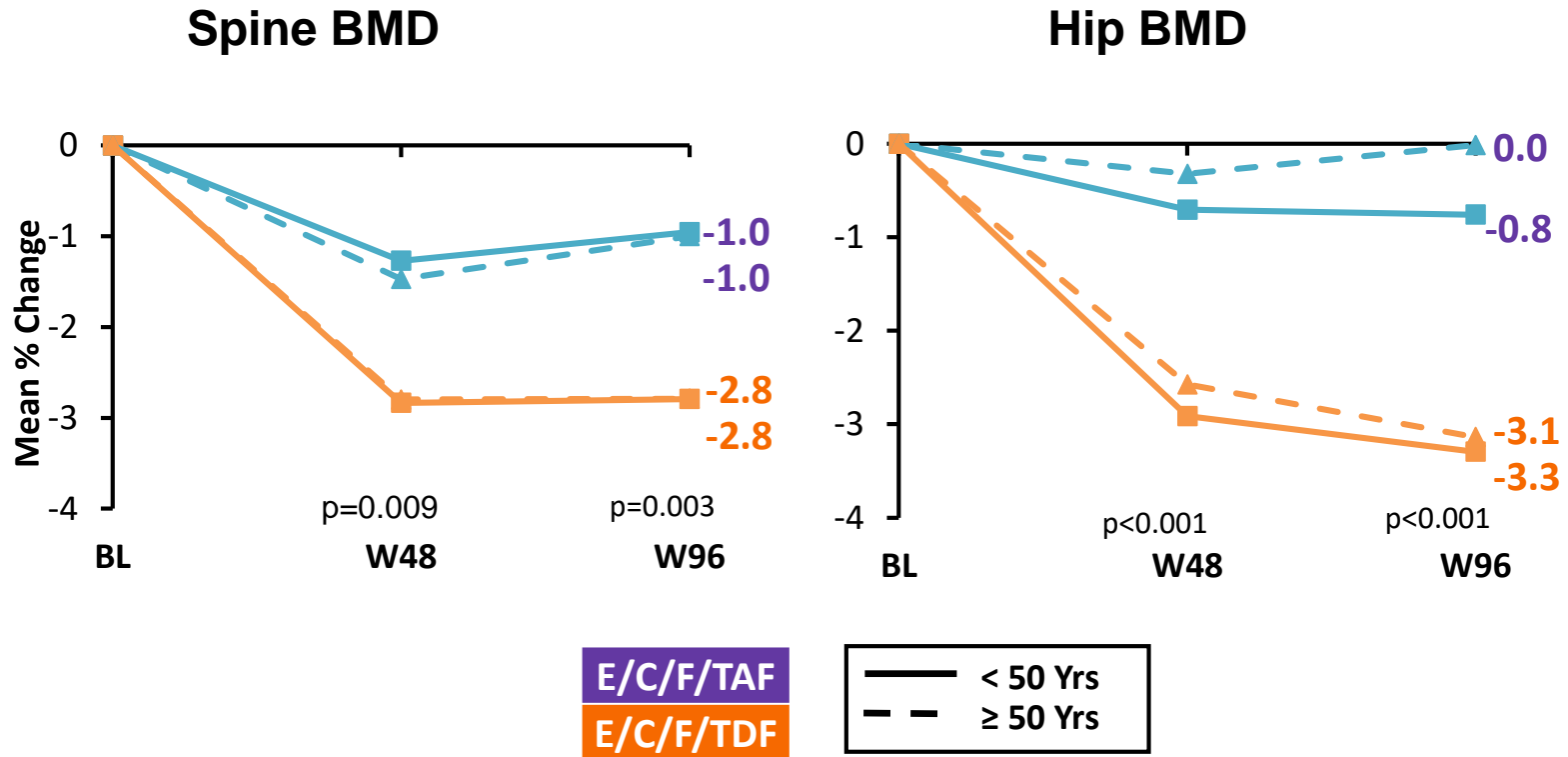
PERCORSO DI VALUTAZIONE	RACCOMANDAZIONI/NOTE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Interventi sugli stili di vita	Gli stili di vita utili nella prevenzione dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 gr con la dieta e Vitamina D 800 UI/die, prevenzione del dimagrimento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'abuso di alcol.	[AI]	[8]
Terapia antiretrovirale	La replicazione virale "per se" è fattore indipendente di perdita di BMD.	[AI]	[1]
	Tutti i farmaci antiretrovirali, anche se in diversa misura, possono avere un impatto sul metabolismo osseo.	[AI]	[1]
	Nell'ottica di un contenimento della tossicità ossea dei farmaci antiretrovirali, la correzione dei principali fattori di rischio per perdita di BMD assume un ruolo fondamentale.	[BIII]	
	La tossicità ossea di TDF eccede quella degli altri antiretrovirali, si estrinseca in particolare nei primi 12 mesi di terapia, specie se utilizzato in associazione a IP/r e in soggetti pretrattati. In caso di perdita di BMD, dopo aver considerato tutte le cause di osteoporosi secondaria, essere intervenuti su quelle modificabili, ed in presenza di alternative efficaci, considerare la possibilità di un intervento sui componenti del regime in uso. L'impiego di ABC/3TC produce una minore perdita di BMD rispetto a TDF/FTC. Tra i farmaci anchor, l'uso di ATV/r è associato a una maggior perdita di BMD a livello lombare rispetto ad EFV. L'utilizzo di un Inibitore dell'Integrasi (dati più consistenti esistono ad oggi con RAL) produce, una minor perdita di BMD, sia rispetto a regimi contenenti un IP/r, sia nei regimi NRTI-sparing, quando combinato a un IP/r.	[AI]	[9,26]

ACTG 5257: Loss of BMD With First-line Boosted PI vs RAL

- All arms associated with significant loss of BMD through Wk 96 ($P < .001$)
- Total body BMD loss significantly greater with ATV/RTV than either DRV/RTV or RAL
- At hip and spine, similar loss of BMD in the PI arms
 - Significantly greater loss in the combined PI arms than in the RAL arm



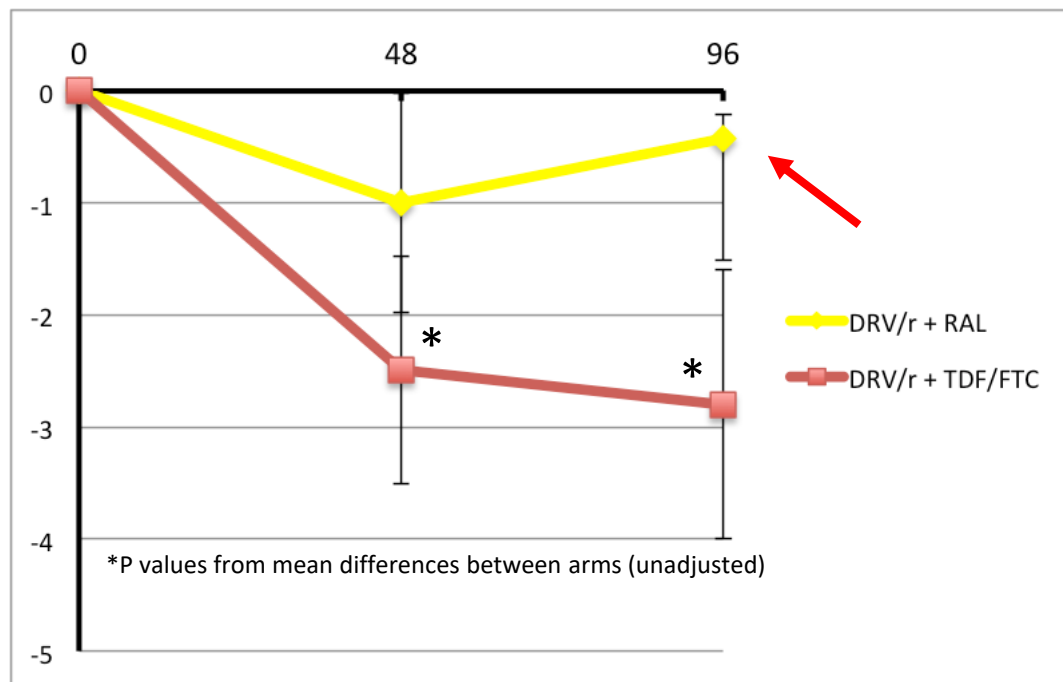
BMD: Mean Change (%) by Age through Week 96*



Subjects ≥50 years of age had similar beneficial BMD changes as < 50 group

* P-values represent comparison between study arms for ≥ 50 years of age; p< 0.001 for all < 50 years of age comparisons
BMD, bone mineral density

NEAT: lumbar spine BMD



48 weeks

96 weeks

N

Mean % change (95% CI)

N

Mean % change (95% CI)

DRV/r + RAL n = 70

51

-1.0 (-1.98, -0.02)

48

-0.43 (-1.51, 0.65)

DRV/r + TDF/FTC n = 76

63

-2.49 (-3.51, -1.47)

57

-2.8 (-4.0, -1.6)

Mean difference (95% CI); p

- 1.49 (-2.94, -0.04); p = 0.046*

-2.37 (-4.0, -0.74); p = 0.0054*

Linee guida Italiane 2016: Gestione della malattia dell'osso

Interventi sulla terapia antiretrovirale

In relazione agli interventi di *switch* di terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione da HIV, dati preliminari indicano la possibile reversibilità, almeno parziale, del danno osseo, in particolare:

- La sostituzione di TDF con tenofovir alafenamide (TAF) o con ABC o con RAL può comportare un significativo aumento della BMD e in alcuni studi anche dei markers di turnover osseo;
- La sostituzione di un IP/r con raltegravir può comportare un significativo aumento del BMD
- La de-intesificazione a 3TC più ATV/r togliendo TDF può comportare un significativo aumento del BMD.

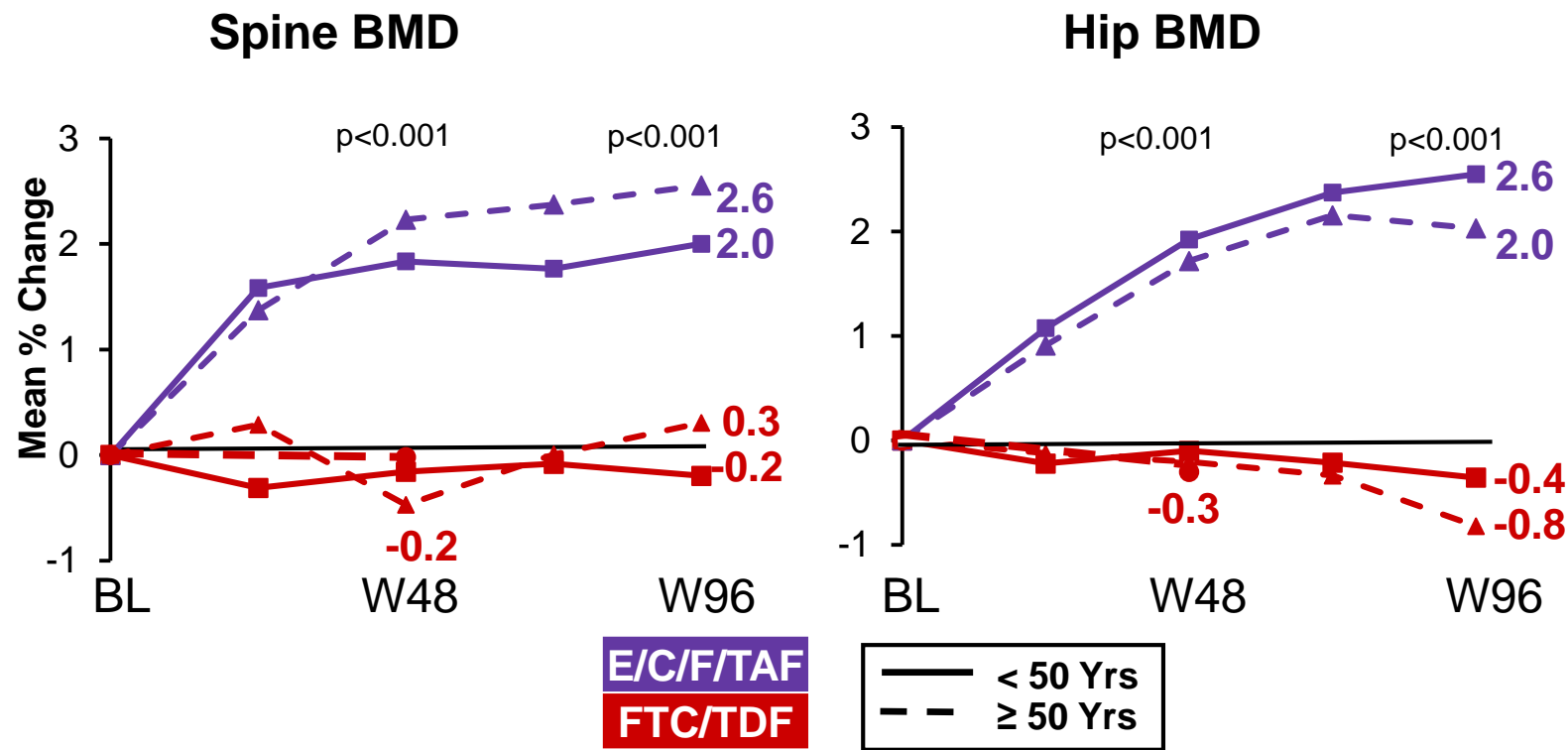
[AI]

[AII]

[AII]

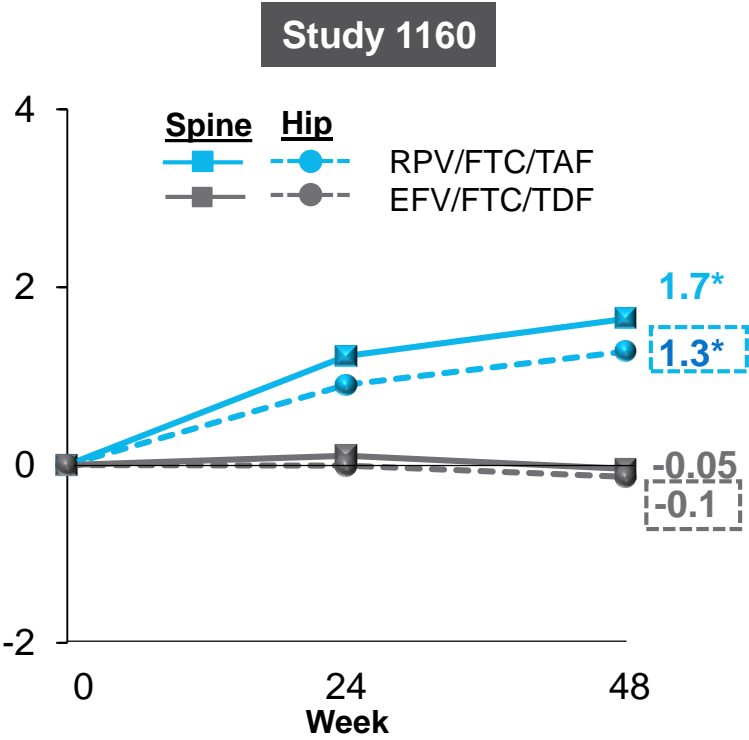
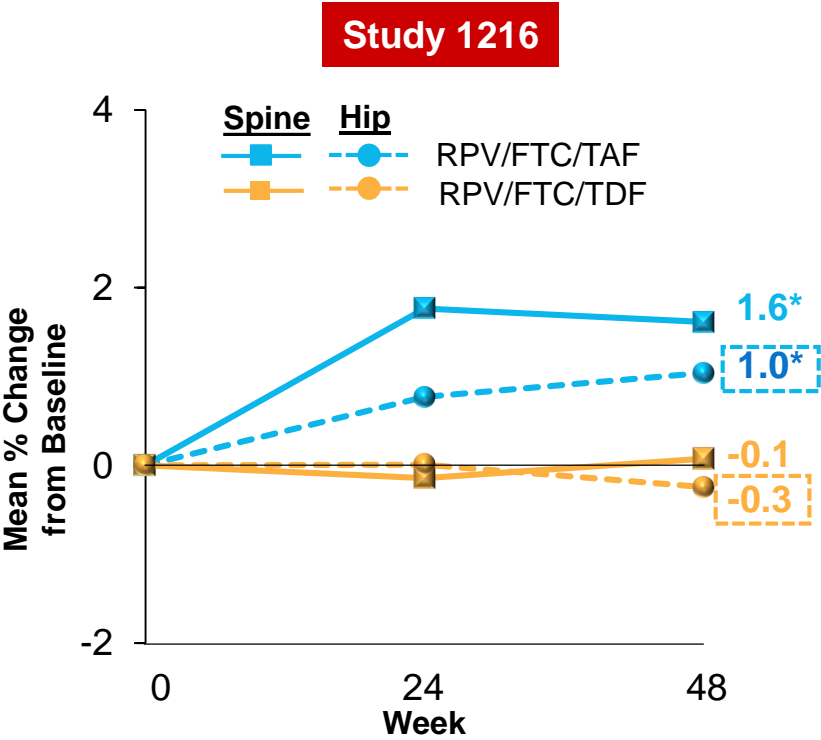
[10, 18-24]

BMD: Mean Change (%) by Age through Week 96



Subjects ≥50 years of age had similar beneficial BMD changes as < 50 group

Spine and Hip BMD: Median % Change at Week 48

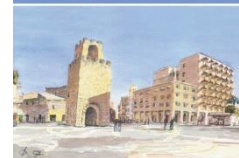


Significant increases in spine and hip BMD observed at Week 48 after switching to RPV/FTC/TAF vs. continuing RPV/FTC/TDF or EFV/FTC/TDF

* Significant differences between arms at Week 48 (p<0.001)

TROP Study: Improvements in Bone Density With TDF to RAL Switch

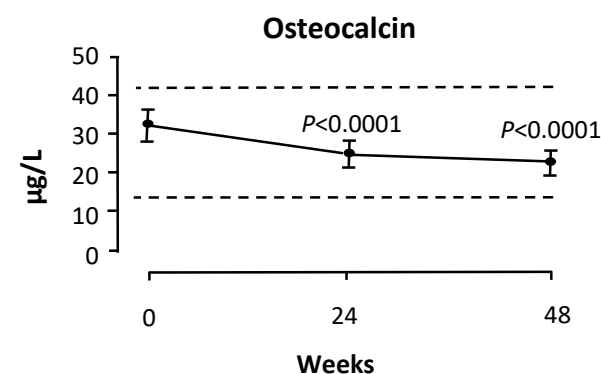
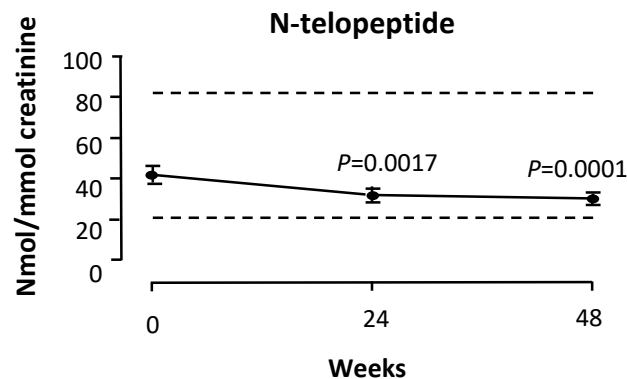
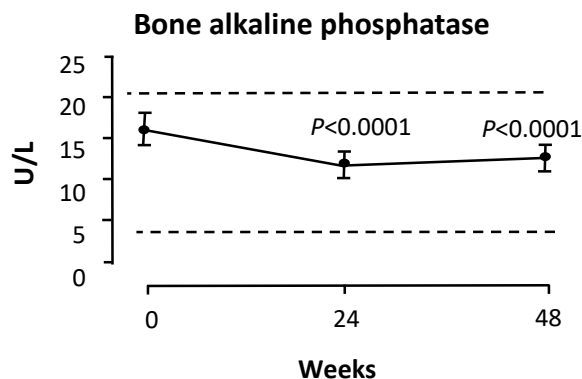
HCV e HIV: modulare gli antivirali per efficacia e tollerabilità



- Multicenter, open-label, nonrandomized study
 - 37 pts** (97% male; mean age: 49 yrs) suppressed on TDF/FTC + PI/RTV for 6+ mos with osteopenia/ osteoporosis
 - TDF/FTC + PI/RTV switched to RAL + PI/RTV

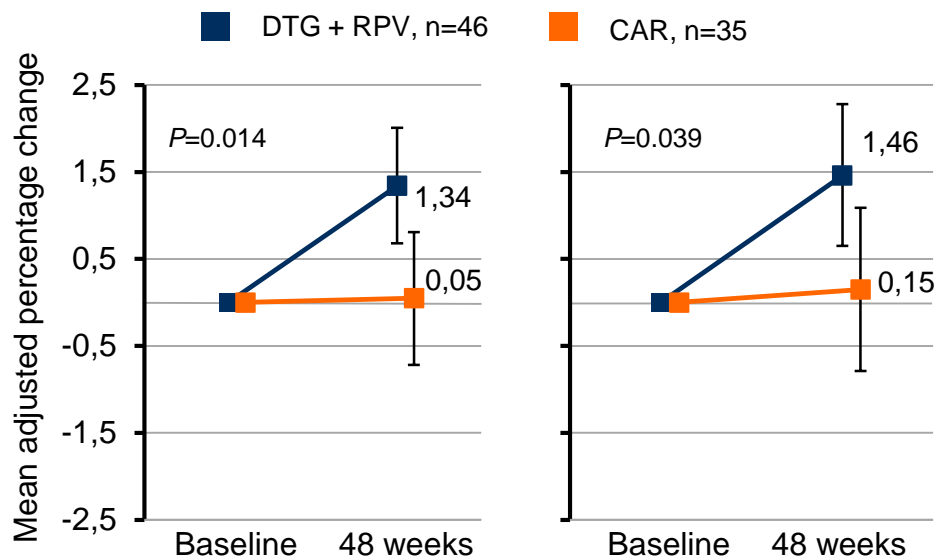
	Mean % Change in BMD From Baseline (95% CI)			
	Wk 24	P	Wk 48	P
Spine	1.5 (0.5-2.5)	.0038	3.0 (1.9-4.0)	< .0001
Left hip				
▪ Total hip	1.4 (0.8-2.0)	.0001	2.5 (1.6-3.3)	< .0001
▪ Femoral neck	1.5 (0.3-2.7)	.0131	2.1 (0.9-3.2)	.0011
Right hip				
▪ Total hip	0.6 (-0.3 to 1.5)	.1902	2.7 (1.9-3.5)	< .0001
▪ Femoral neck	0.4 (-0.9 to 1.7)	.5402	2.3 (1.2-3.5)	.0001

Bone turnover markers

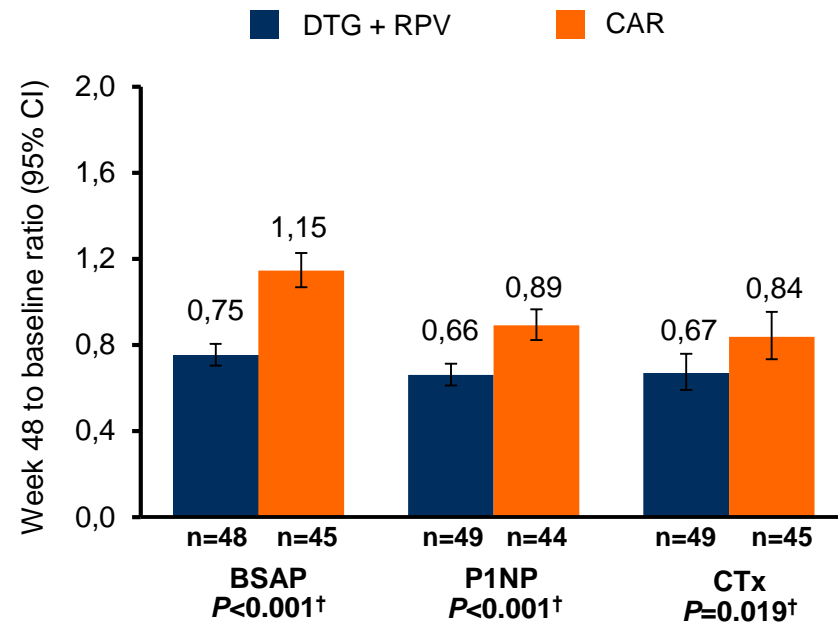


Change in BMD and Bone Markers at Week 48

Adjusted Change From Baseline in Total Hip and Lumbar Spine BMD (g/cm²) at Week 48*



Adjusted Week 48 to Baseline Ratio in Bone Markers



- Changes in total hip and lumbar spine BMD were consistent across subgroups (ie, age, sex, BMI, baseline third-agent class)

- BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; CTx, type-1 collagen cross-linked C-telopeptide; P1NP, procollagen type 1 N-propeptide.
- *BMD *P* values are from an ANCOVA model adjusted for baseline BMD, age at baseline, and baseline BMI. †Biomarker *P* values show comparisons between DTG + RPV and CAR at Week 48 for each marker, adjusted for baseline third-agent class, age, sex, BMI, smoking status, and baseline biomarker level. Statistical model uses log-transformed data.

Conclusioni

- ❑ **Elevata prevalenza di comorbidità in una popolazione di pazienti HIV+ che invecchia**
- ❑ **Le evidenze scientifiche suggeriscono come la diagnosi e il management delle comorbidità passino attraverso l'identificazione e la riduzione dei fattori di rischio (modificabili) per arrivare al trattamento specifico delle singole patologie**
- ❑ **La scelta della terapia antiretrovirale sia nel paziente HIV naive che virologicamente soppresso si associa a un diverso impatto sulla patologia cardiovascolare, renale e ossea**