

DR. ANDREA ANTINORI

BEST PROGRAM

12 Marzo 2010



Better Equipped for Starting
Treatment Programme

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA

Quando iniziare il trattamento?

1996

1997

1998

1999

2000

2001

2002

2003

2004

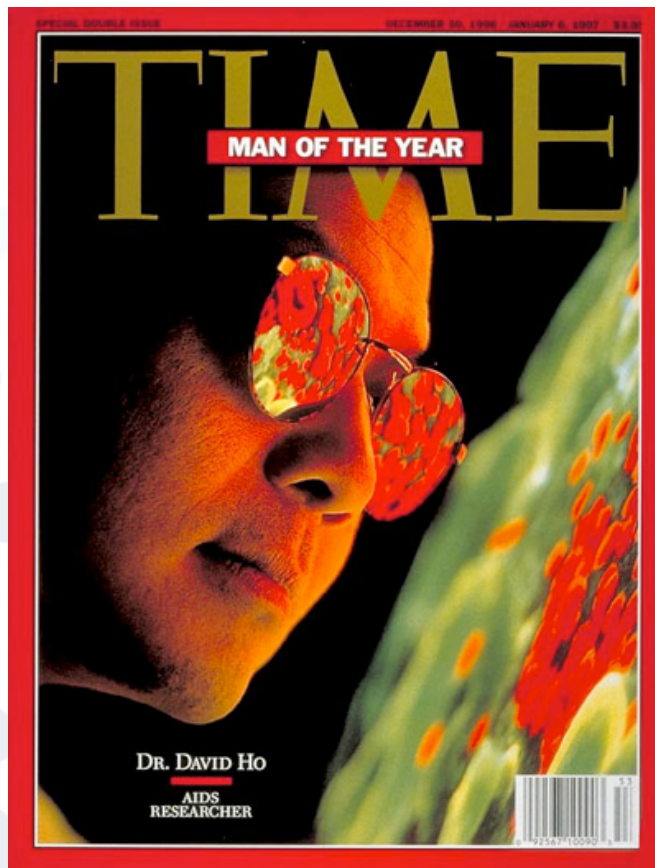
2005

2006

2007

2008

2009



- Le regole sono cambiate continuamente nel corso degli anni dal momento in cui la rivista Time nominò il Dott. David Ho "Uomo dell'anno" il 30 dicembre 1996.
- La strategia iniziale americana era "colpire presto, colpire forte".
- Si pensava che, con questo approccio, sarebbe stato possibile eradicare il virus...

I primi successi: miglioramenti degli esiti della terapia antiretrovirale, 1996 - 2002



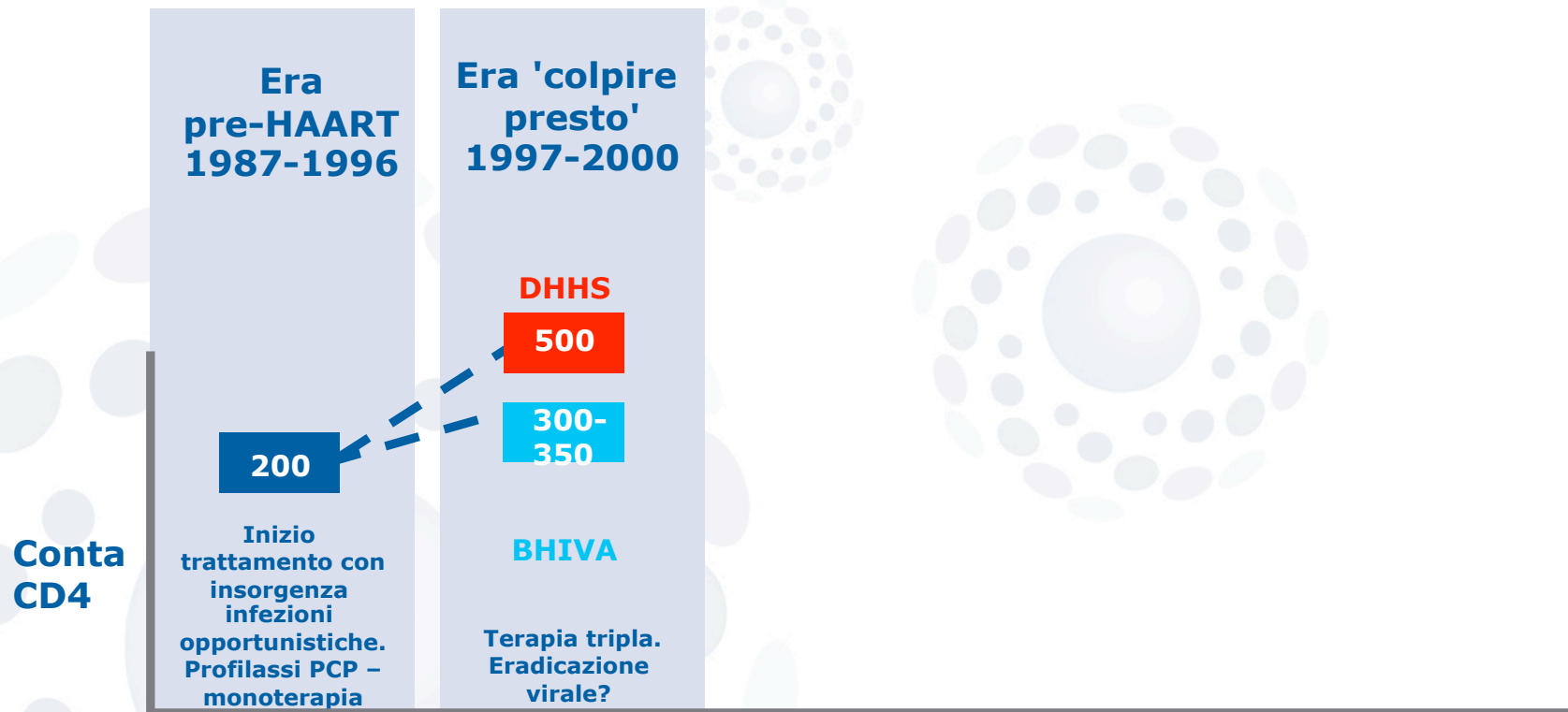
1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

Dati osservativi, casistica clinica del Johns Hopkins

	1996 n = 238	1997-1998 n = 591	1999-2000 n = 365	2001-2002 n = 132
Terapie somministrate				
Basata su NNRTI	0%	5%	65%	59%
Inibitore della proteasi boosterato	7%	18%	15%	13%
Inibitore della proteasi in monoterapia	85%	72%	26%	7%
Tutti NRTI	0%	0%	6%	16%
Esiti (tutte le terapie)				
Carica virale non rilevabile, 6 mesi	45%	54%	68%	73%
Carica virale non rilevabile, 12 mesi	43%	47%	60%	68%
Aumento CD4+ (cellule/mm ³), 6 mesi	72	76	96	90
Aumento CD4+ (cellule/mm ³), 12 mesi	100	120	148	139
Malattia AIDS-definente durante il primo anno di trattamento	21%	25%	9%	10%
Decesso durante il primo anno di trattamento	18%	19%	2%	1%

Adattato da Moore R, et al. CROI 2004, abstract 558

Quando iniziare: colpire presto



1. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) (1998), disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL12011998012.pdf>. Accesso ottobre 2009
2. Linee guida sull'HIV della BHIVA. Lancet 1997;349:1086-1092
3. Linee guida sull'HIV della BHIVA, HIV Medicine 2000; 1, 76-101

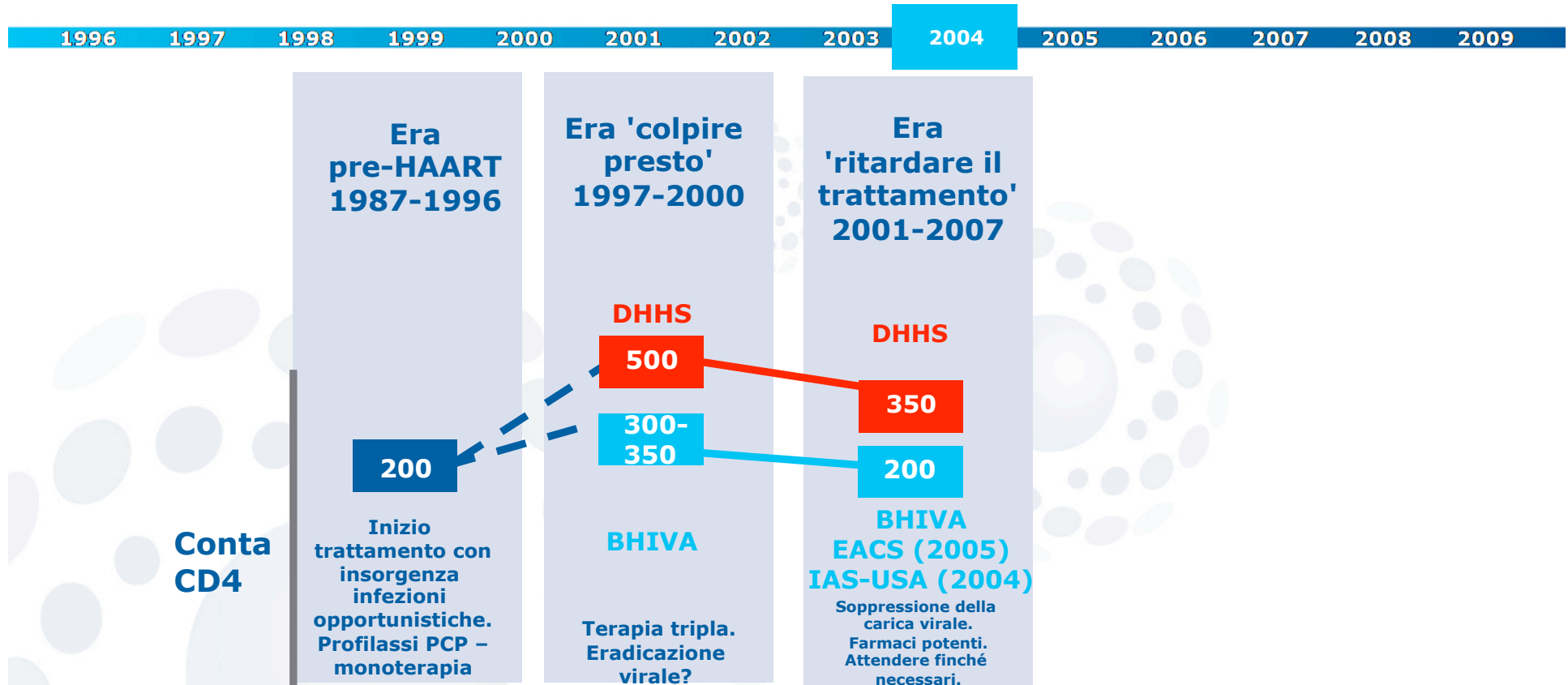
Quando iniziare il trattamento?



1996 1997 1998 1999 2000 2001 **2002** 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

- L'eradicazione si dimostrò impossibile quando cominciammo a renderci conto che l'HIV rimaneva nascosto in "serbatoi virali"... il controllo del virus era l'unico obiettivo a cui potevamo ambire.
- Si sollevarono presto preoccupazioni sull'emergenza di resistenza se il virus non veniva completamente soppresso in un individuo in terapia per 30 o 50 anni o più.
- I farmaci esistenti non erano pensati per essere così potenti e duraturi.
- Vi erano anche preoccupazioni sugli effetti indesiderati che possono manifestarsi con una terapia a lungo termine che duri tutta la vita.
- In particolare, le preoccupazioni riguardavano i numeri crescenti di persone affette da lipodistrofia, che poteva manifestarsi molto rapidamente con alcune delle prime terapie farmacologiche somministrate.

Quando iniziare: era 'ritardare il trattamento'



1. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) (1998), disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL12011998012.pdf>. Accesso ottobre 2009

2. Linee guida sull'HIV della BHIVA. Lancet 1997;349:1086-1092

3. Linee guida sull'HIV della BHIVA. HIV Medicine 2000;1(2):76-101

4. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2001

5. Linee guida sull'HIV della BHIVA, luglio 2003, disponibili all'indirizzo <http://www.bhiva.org/files/file1001306.pdf>. Accesso ottobre 2009

6. Linee guida IAS-USA, JAMA 2004;292:251-265

7. Linee guida sull'HIV della European AIDS Clinical Society (EACS) 2005

Era 'ritardare il trattamento': motivi di cautela



1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

- Se avessimo avuto farmaci perfetti senza problemi di costo, di effetti indesiderati, di resistenza e di aderenza al trattamento, avremmo potuto trattare tutti i pazienti dal giorno della diagnosi.
- Ma le prime terapie erano associazioni complesse, che prevedevano grandi quantità di pillole, da assumere talvolta tre volte al giorno, quindi difficili anche da tollerare.

Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Era 'ritardare il trattamento': motivi di cautela



1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

- Quindi abbiamo ritardato il trattamento fino a quando il rischio di complicazioni dell'HIV/AIDS diventava significativo¹.
- Abbiamo posticipato l'assunzione dei farmaci fino al momento in cui la conta delle cellule CD4 era inferiore a 200 cellule/mm³ o fino a quando la carica virale diventava eccessiva*².
- Erano necessarie più linee guida basate sull'evidenza che stabilissero il momento in cui iniziare il trattamento¹.

*Alcune linee guida nazionali differiscono su questo punto

1. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

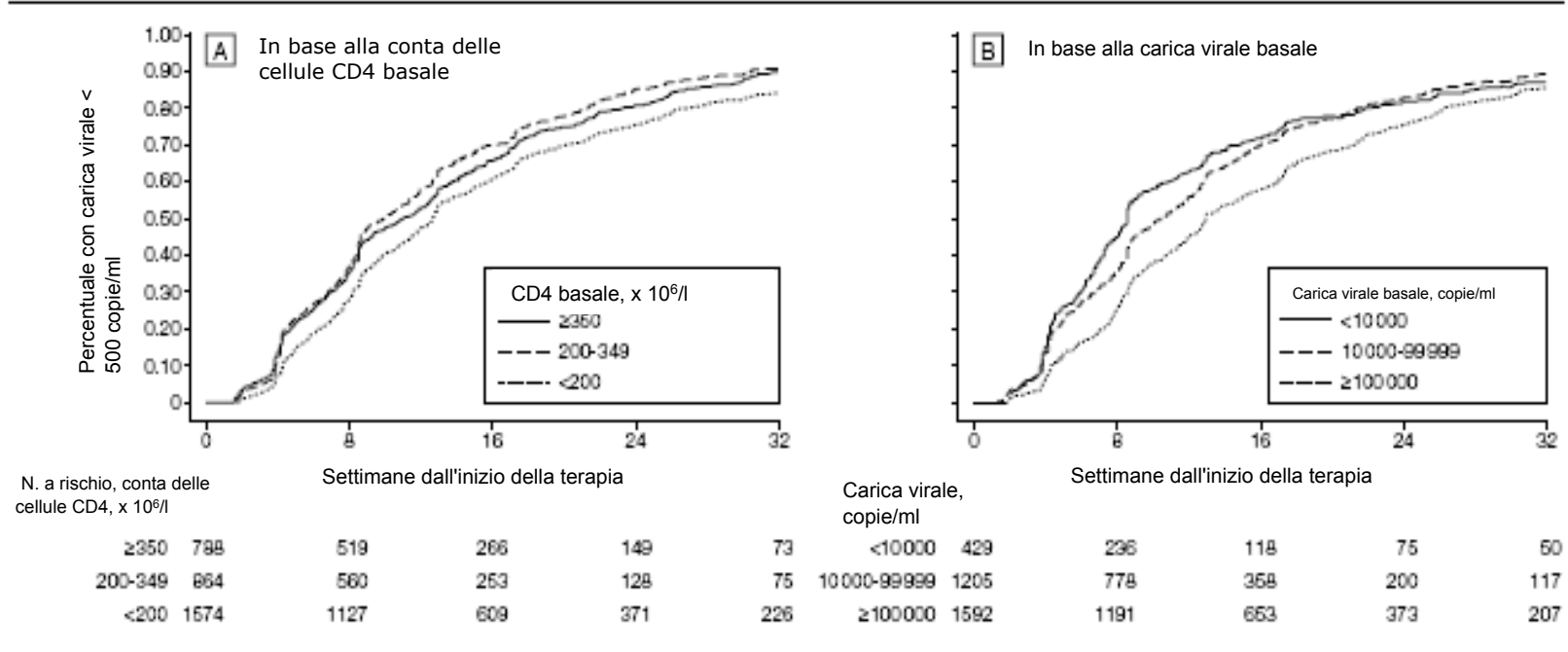
2. Linee guida sull'HIV della European AIDS Clinical Society (EACS) (2005)

Quando iniziare: era 'ritardare il trattamento'

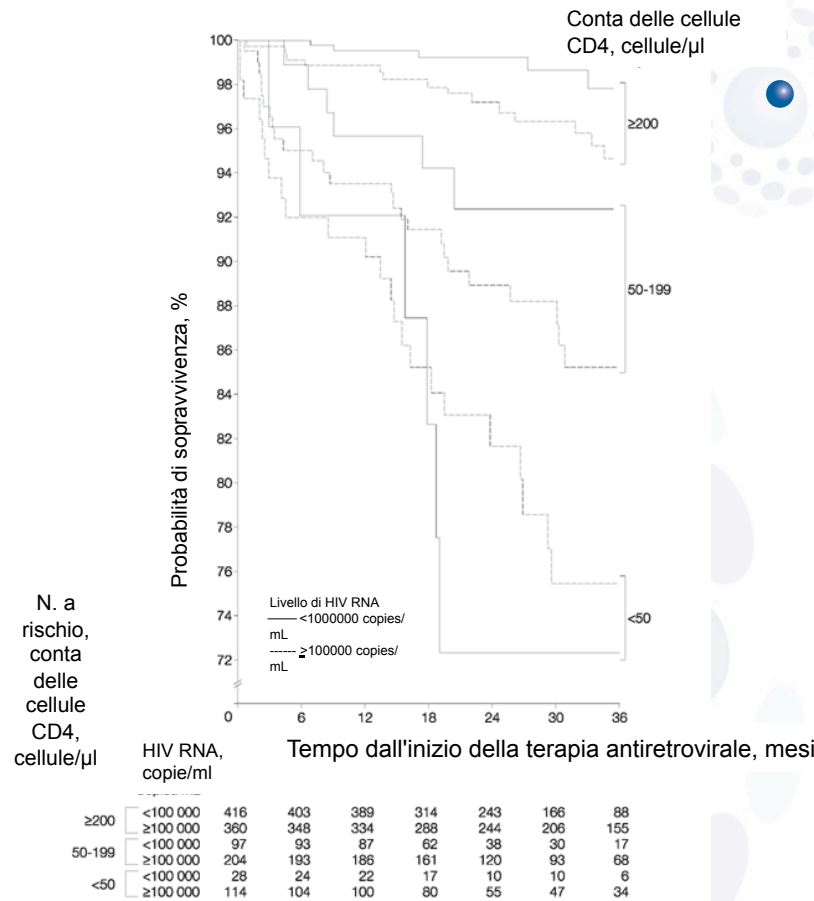


RISPOSTA VIROLOGICA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno conseguito una carica virale inferiore a 500 copie/ml



Quando iniziare: era 'ritardare il trattamento'



• Pubblicazioni simili di Hoggs et al mostravano bassi tassi di progressione della malattia e di progressione all'AIDS o di decesso tra i pazienti che iniziavano la terapia antiretrovirale con conte di cellule CD4 di almeno 200 cellule/mm³.

Il razionale cominciò a cambiare



1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

- Nel tempo i farmaci divennero più facili da assumere e meno tossici
- Vivere a lungo con l'HIV significava 'andare oltre' il trattamento ARV
- Presto cominciammo a preoccuparci di altre comorbidity. Le persone cominciarono a morire più per fattori estranei all'HIV che per l'AIDS.
- Quindi, che danno ci stava provocando l'HIV non trattato?
- Poi arrivò lo studio SMART e ci sorprese.

Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Studio SMART: eventi clinici correlati all'HIV



1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009

- Il disegno dello studio SMART prevedeva la valutazione di una strategia di terapia antiretrovirale per un tempo limitato con la speranza di ridurre i tassi di complicazioni associate al trattamento.
- 5472 pazienti con $CD4 > 350$ furono randomizzati a interrompere la terapia o a continuare.
- Lo studio mostrò l'insorgenza di eventi gravi, estranei all'HIV/AIDS, tra i pazienti che interrompevano il trattamento per l'HIV.

SMART: eventi clinici estranei all'HIV

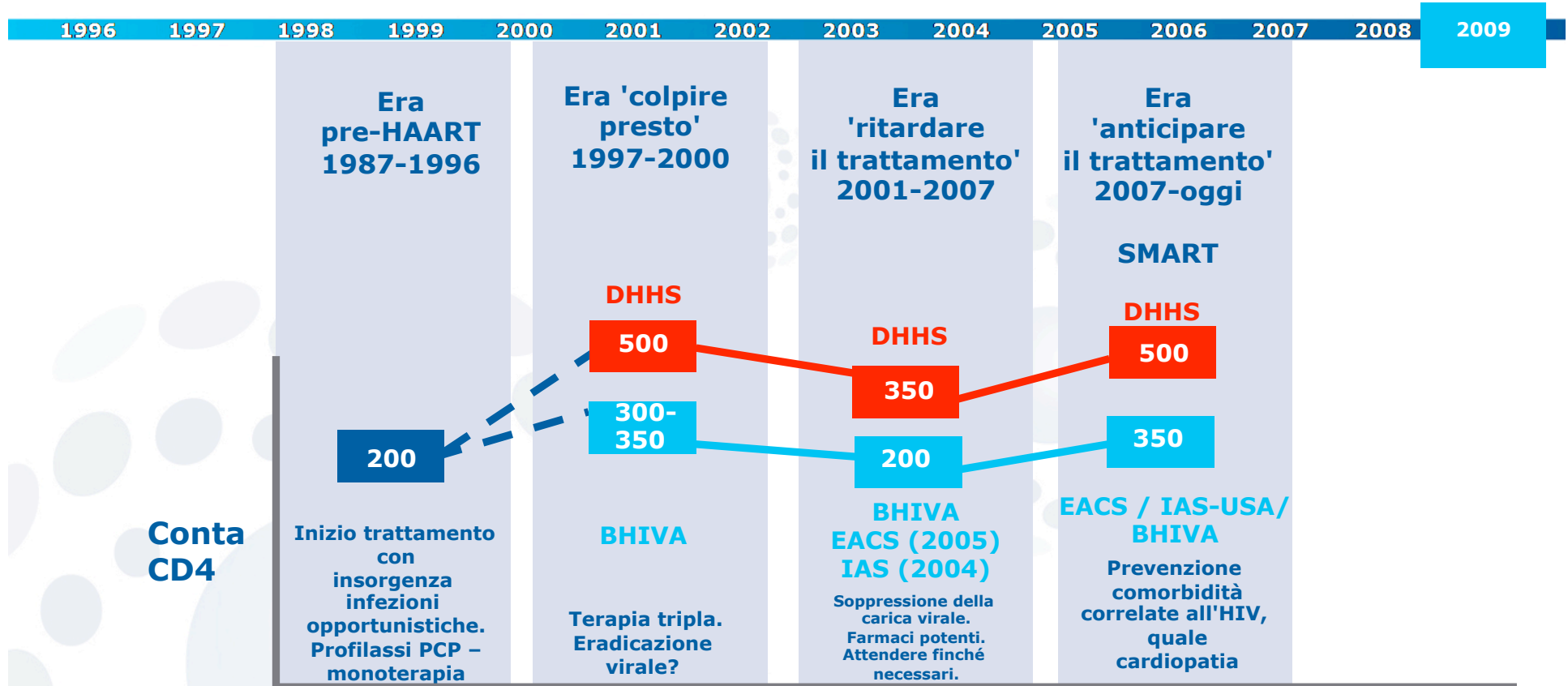


- Sviluppo di cardiopatia, ictus, malattia renale o epatica importante in un numero significativamente maggiore di soggetti nel braccio dell'interruzione del trattamento rispetto ai soggetti nel braccio della soppressione virale.
- Manifestazione di un evento di grado 4 o decesso per qualsiasi causa in un numero significativamente maggiore di soggetti nel braccio dell'interruzione del trattamento rispetto ai soggetti nel braccio della soppressione virale.

Endpoint	Braccio della soppressione virale (n = 2752)	Braccio dell'interruzione del trattamento (n = 2720)	HR (IC al 95%)*	Valore P
Malattia cardiovascolare, renale o epatica importante	39	65	1,7 (1,1-2,5)	0,009
• Malattia cardiovascolare letale/non letale	31	48	1,6 (1,0-2,5)	0,05
• Malattia renale letale/non letale	2	9	4.5 (1.0-20.9)	0.05
• Malattia epatica letale/non letale	7	10	1,4 (0,6-3,8)	0,46
Evento di grado 4 o decesso per qualsiasi causa	164	205	1,3 (1,0-1,6)	0,03

El-Sadr WM, et al. N Engl J Med 2006;355:2283-2296

Quando iniziare: era 'controllare l'HIV'



1. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) (1998), disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL12011998012.pdf> Accesso 22 ottobre 2009

2. Linee guida sull'HIV della BHIVA, Lancet 1997;349:1086-1092

3. Linee guida sull'HIV della BHIVA, HIV Medicine 2000;1(2), 76-101

4. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2001

5. Linee guida sull'HIV della BHIVA, luglio 2003; disponibili all'indirizzo <http://www.bhiva.org/files/file1001306.pdf>. Accesso ottobre 2009

6. Linee guida IAS-USA, JAMA 2004;292:251-265

7. Linee guida sull'HIV della European AIDS Clinical Society (EACS) 2005

8. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008;9:563-608

9. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2009; 1-168 Disponibile all'indirizzo <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>; accesso dicembre 2009

10. Hammer s et al. JAMA 2008;300:555-570

Linee guida europee e internazionali

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 **2009**

Conta CD4 (cellule/mm ³)	EACS 2009 ¹	IAS-USA 2008 ²	DHHS 2009
<350	Terapia antiretrovirale raccomandata	Terapia antiretrovirale raccomandata	Terapia antiretrovirale raccomandata
Da >350 a <500	<p>La terapia antiretrovirale è raccomandata se in presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coinfezione con epatite C o B che richiede il trattamento <ul style="list-style-type: none"> • Nefropatia o altra insufficienza d'organo specifica <p>La terapia antiretrovirale deve essere considerata se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carica virale >100.000 c/ml e/o diminuzione delle cellule CD4 >50-100 mm³/anno <ul style="list-style-type: none"> • Età >50 anni • Rischio elevato di malattia cardiovascolare <ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza • Tumore maligno 	<p>La terapia antiretrovirale deve essere personalizzata; le considerazioni comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carica virale >100.000 c/ml • Rapida diminuzione delle cellule CD4 >100 mm³/anno <ul style="list-style-type: none"> • Rischio elevato di malattia cardiovascolare • Coinfezione da epatite C o B • Presenza di nefropatia correlata all'HIV 	<p>Terapia antiretrovirale raccomandata (55% del panel a favore di raccomandazione forte e 45% di raccomandazione moderata)</p> <p>La terapia antiretrovirale è raccomandata (indipendentemente dai CD4) se in presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coinfezione con epatite B in cui è indicato il trattamento • Nefropatia HIV-associata <p>Gravidanza</p>

1. Linee guida
2. Handbook

Linee guida europee e internazionali









Conta CD4 (cellule/mm ³)	EACS 2009 ¹	IAS-USA 2008 ²	DHHS 2009
>500	<p>La terapia deve generalmente essere differita indipendentemente dal valore di HIV-1 RNA. Controlli di CD4 più frequenti se pVL >100.000 c/mL.</p> <p>Il trattamento può essere offerto in presenza di una o più co-morbilità (epatite c o B che richiede il trattamento; nefropatia HIV-associata o altre patologie d'organo specifiche</p> <p>Il trattamento, indipendentemente da CD4 e HIV-1 RNA può essere offerto su base individuale (specie se il paziente lo richiede ed è pronto per l'inizio della terapia)</p>	<p>(Le raccomandazioni sono per conte di CD4 >350 cell/mmc)</p>	<p>Il 50% del panel è a favore dell'inizio della terapia; il restante 50% ritiene opzionale iniziare la terapia a questo stadio</p>

1. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009.
2. Hammer et al; JAMA (2008), 300:555-570

Linee guida nazionali

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 **2009**

Conta CD4 (cellule/mm ³)		Rapporto Yeni 2008 ¹ 	Germania-Austria 2009 ² 	CNA 2008 ³ 	GESIDA 2009 ⁴ 	BHIVA 2008 ⁵ 	CNIVIH 2009 ⁶ 
< 350	RACCOMANDATA	✓	✓	✓	✓*	✓	✓
Raccomandata nei soggetti con da >350 a <500	Carica virale > 100.000 copie/ml	✓	✓**	✓	✓		✓
	Rapido declino della conta delle cellule CD4/ declino	✓	✓	✓ (>100 cellule/mm ³ /anno)			✓
	% CD4 < 10-15%	✓ (15)	✓ (10)		✓ (14)	✓ (14)	
	Coinfezione da HBV	✓		✓	✓	✓	✓
	Coinfezione da HCV	✓		✓	✓	✓	✓
	HIVAN	✓		✓	✓		
	Età > 50/> 55	✓ (50)	✓	✓ (50)	✓ (55)		✓
	Fattori di rischio (FR) CV/malattia cardiovascolare conclamata (MCVC)	✓ (FR)			✓ (FR)	✓ (FR/eCVC)	
Pazienti sintomatici	✓	✓	✓	✓	✓	✓	

*Ritardare la terapia se la conta delle cellule CD4 è stabile a circa 350 cellule/mm³ e la carica virale è bassa (circa <20.000 copie/ml)

**Le linee guida di Germania-Austria fanno riferimento a una carica virale elevata di 50.000 – 100.000 copie/ml

1. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH 2008 2. Dtsch Med Wochenschr, Konensus 2009; 134:4-15 3. Commissione Nazionale Per La Lotta Contro L'AIDSCNA 2008. Disponibile all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_799_allegato.pdf. Accesso ottobre 2009 4. GESIDA. Disponibile all'indirizzo http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2009_RecomendacionesdeGesidaPNSsobreTARV.pdf. Accesso ottobre 2009 5. Gazzard et al; HIV Medicine 2008;9:563-608 6. Linee guida sull'HIV della Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida (CNIVIH) 2009. Disponibili all'indirizzo <http://www.sida.pt>. Accesso novembre 2009.

Conclusioni

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 **2009**

- Il ritardo del trattamento fino a una conta delle cellule CD4 inferiore a 350 cellule/mm³ è associato a un aumento del rischio non solo di problemi correlati all'HIV e all'AIDS, ma anche a un aumento del rischio di malattie renali, epatiche e cardiache.
- 'Trattare' un paziente con una conta delle cellule CD4 di 350 cellule/mm³ porta alla conseguenza che le infezioni opportunistiche correlate all'AIDS rimangono basse, così come i rischi di comorbidità quali malattia cardiaca ed epatica.
- I benefici della terapia antiretrovirale superano i rischi. Ritardare la terapia non è raccomandato.
- Le persone HIV positive potrebbero voler partecipare a studi clinici, in particolare a quelli con strategie che possono offrire monitoraggi migliori.
- Alcuni studi (es.: lo START) stanno valutando i benefici di un inizio molto precoce del trattamento.

Disegno dello studio START

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 **2009**

- Studio pilota su trattamento precoce, arruolamento stimato: 4.000 pazienti



Obiettivi dello studio: eventi gravi, letali e non letali, correlati all'AIDS (malattia cardiovascolare, epatica, renale e cancro) e decessi non correlati all'AIDS

Conclusioni

1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 **2009**

- Altri studi quali gli studi di collaborazione NA-ACCORD¹ e ART-CC² stanno valutando lo stesso problema dell'inizio del trattamento in un'ottica osservazionale.
- Al momento, la maggior parte delle linee guida nazionali e internazionali si trova d'accordo su una raccomandazione di iniziare la terapia antiretrovirale con una conta delle cellule CD4 di circa 350 cellule/mm³.
- Tuttavia, si tiene sempre conto di numerosi altri fattori, quali carica virale, coinfezione e gravidanza³.

1. Kitahata M, et al; NA-ACCORD - North American AIDS Cohort Collaboration on Res and Design;. Abstract 71, CROI 2009

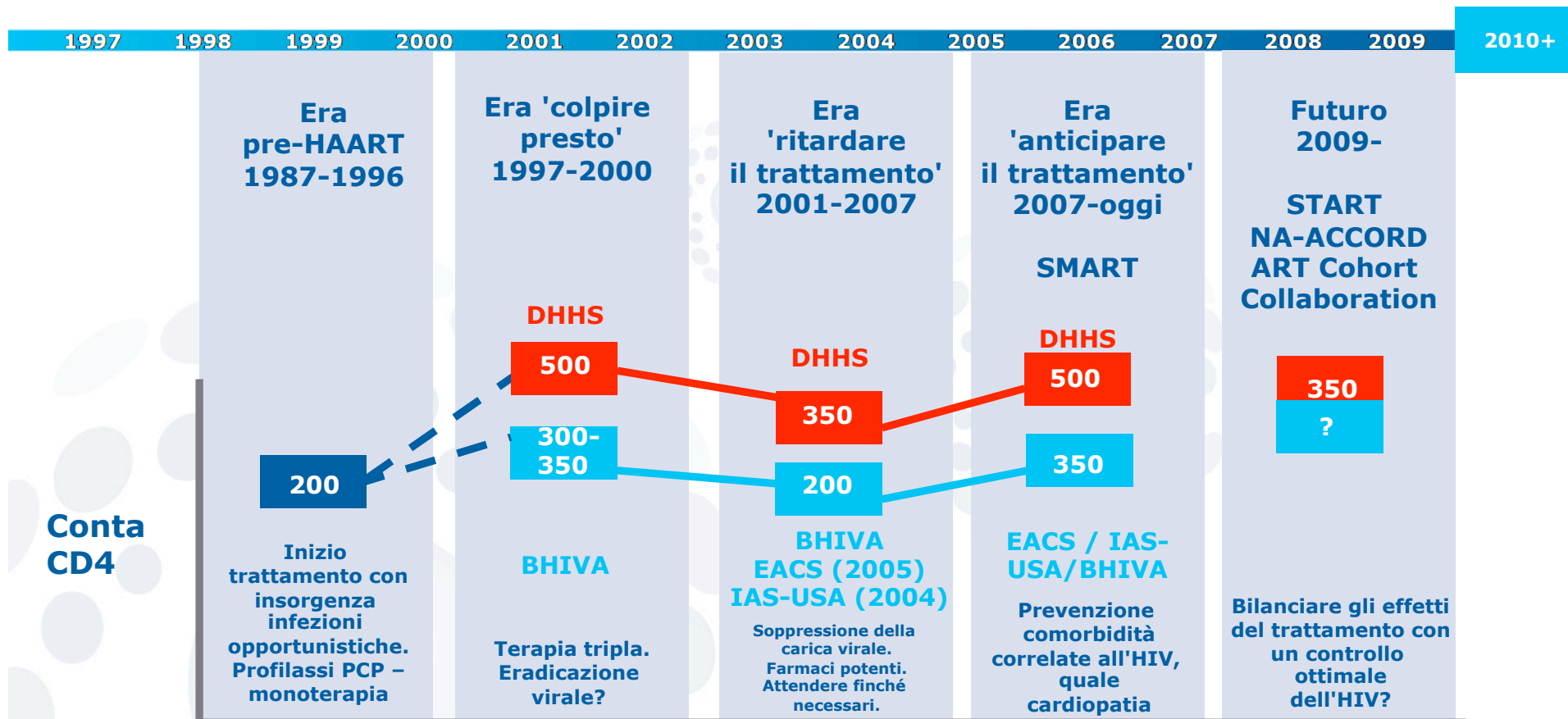
2. Sterne J, et al.; When To Start Consortium The ART Cohort Collaboration; Abstract 72LB, CROI 2009

3. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Quando iniziare: il futuro



Better Equipped for Starting Treatment Programme



Conta CD4

1. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) (1998), disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL12011998012.pdf> Accesso 22 ottobre 2009
2. Linee guida sull'HIV della BHIVA, Lancet 1997;349:1086-1092
3. Linee guida sull'HIV della BHIVA, HIV Medicine 2000;1(2), 76-101
4. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2001
5. Linee guida sull'HIV della BHIVA, luglio 2003, disponibili all'indirizzo <http://www.bhiva.org/files/file1001306.pdf>. Accesso ottobre 2009

6. Linee guida IAS-USA, JAMA 2004;292:251-265
7. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanclinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009
8. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008;9:563-608
9. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2009; 1-168
Disponibile all'indirizzo <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accesso dicembre 2009
10. Hammer s et al. JAMA 2008;300:555-570

PROVIDED AS A SERVICE TO MEDICINE BY BRISTOL-MYERS SQUIBB AND GILEAD SCIENCES

**MOTIVI PER INIZIARE IL
TRATTAMENTO CON
UNA CONTA DELLE CELLULE CD4
SUPERIORE A 350**

- La maggior parte delle linee guida indica che il trattamento deve iniziare quando le conte delle cellule CD4 scendono a 350 cellule/mm^3 ¹⁻⁴ .
- Tuttavia, occorre tenere conto di molti altri fattori.
- In genere, le linee guida fanno riferimento a:
 - sarcoma di Kaposi, HCV/HBV, TB, rischio cardiovascolare, età, coppie sierodiscordanti, rapido declino delle cellule CD4, bassa % di CD4, carica virale $>5 \text{ log}$, HIVAN, per non dimenticare la trasmissione (da madre a figlio) durante la gravidanza¹⁻⁴ .

1. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008;9:563-608

2. Hammer SM et al. JAMA 2008;300:555-570

3. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009

4. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2008; 1-139. Disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accesso ottobre 2009

	350-500 cellule/mm ³
IAS ¹	Considerare se carica virale >5 log, declino CD4 >100 cellule/mm ³ all'anno, HBV o HCV, rischio cardiovascolare elevato, HIVAN
EACS ²	Età >50 anni, rapido declino CD4 (50-100 cellule/mm ³ all'anno), carica virale > 5 log, HBV o HCV, rischio cardiovascolare elevato, HIVAN o altra insufficienza d'organo specifica, gravidanza, tumore maligno
DHHS ³	Raccomandazione all'inizio c'è, ma con diversi gradi di raccomandazione da parte degli esperti
BHIVA ⁴	Ritardare (a meno che sia presente sarcoma di Kaposi, HCV/HBV, malattia CV o rischio elevato di evento CV, bassa % di CD4 [$<14\%$])

1. Hammer SM et al. JAMA 2008;300:555-570

2. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009

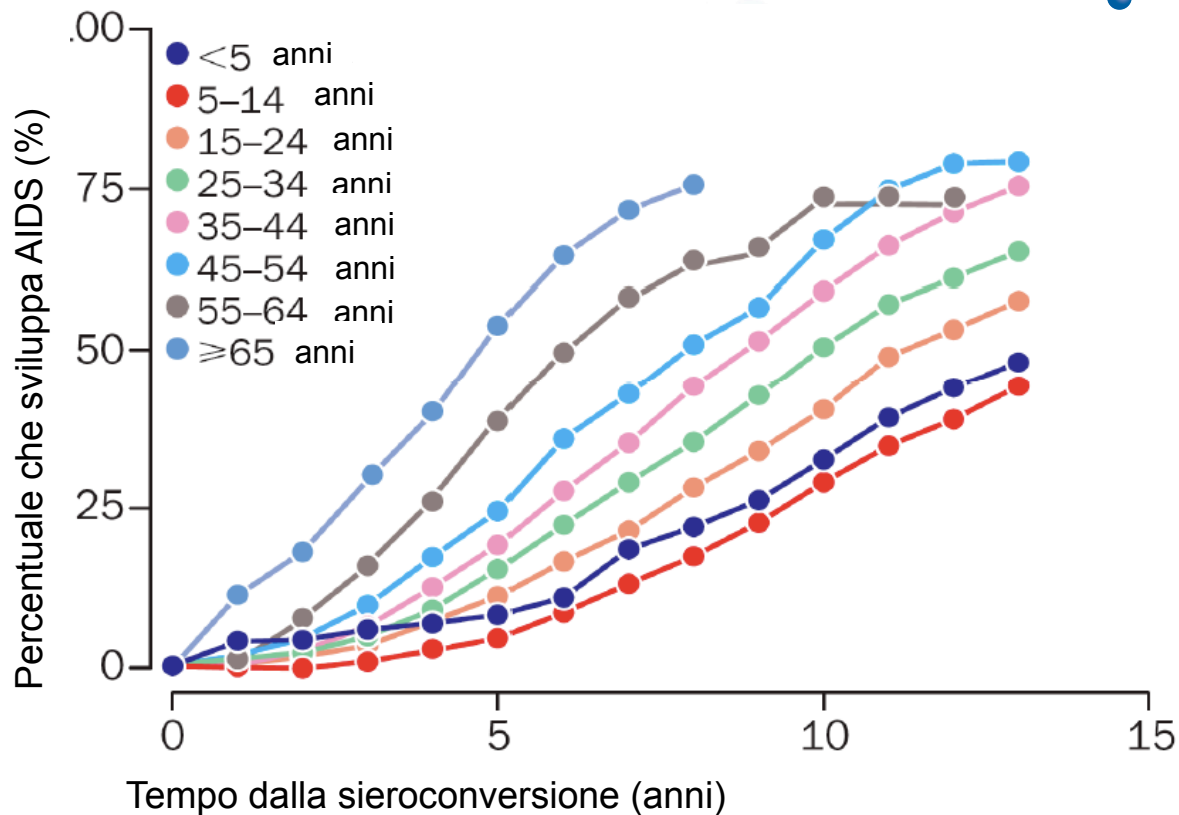
3. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2009

4. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008;9:563-608

Età?

- L'HIV non trattato è peggiore sopra i 50 anni di età? E a quale età, 50 o 55?
- I vantaggi del trattamento superano gli effetti indesiderati della terapia antiretrovirale nelle persone HIV positive di età più avanzata?

L'infezione da HIV contratta a un'età più avanzata è associata a una progressione più rapida della malattia da HIV



- Progressione a stadio CDC C in base all'età alla sierconversione prima dell'introduzione della terapia antiretrovirale di associazione



(a) Rischio (%) all'età di 25 anni

		Conta delle cellule CD4 (cellule/mm3)									
Traitement	Carica virale	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500
Ritardato	3000	6.8	3.7	2.3	1.6	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
Iniziato		2.3	1.2	0.8	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
Ritardato	10,000	9.6	5.3	3.4	2.3	1.6	1.2	0.9	0.7	0.5	0.4
Iniziato		3.2	1.8	1.1	0.8	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1
Ritardato	30,000	13.3	7.4	4.7	3.2	2.2	1.6	1.2	0.9	0.7	0.6
Iniziato		4.4	2.5	1.6	1.1	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2
Ritardato	100,000	18.6	10.6	6.7	4.6	3.2	2.4	1.8	1.4	1.1	0.8
Iniziato		6.2	3.5	2.2	1.5	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
Ritardato	300,000	25.1	14.5	9.3	6.3	4.5	3.3	2.5	1.9	1.5	1.2
Iniziato		8.4	4.8	3.1	2.1	1.5	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4

(d) Rischio (%) all'età di 55 anni

		Conta delle cellule CD4 (cellule/mm3)									
Traitement	Carica virale	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500
Ritardato	3000	13.4	7.5	4.7	3.2	2.3	1.7	1.2	0.9	0.7	0.6
Iniziato		4.5	2.5	1.6	1.1	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2
Ritardato	10,000	18.8	10.7	6.8	4.6	3.3	2.4	1.8	1.4	1.1	0.8
Iniziato		6.3	3.6	2.3	1.5	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
Ritardato	30,000	25.4	14.6	9.4	6.4	4.6	3.3	2.5	1.9	1.5	1.2
Iniziato		8.5	4.9	3.1	2.1	1.5	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4
Ritardato	100,000	34.6	20.5	13.3	9.2	6.5	4.8	3.6	2.8	2.2	1.7
Iniziato		11.5	6.8	4.4	3.1	2.2	1.6	1.2	0.9	0.7	0.6
Ritardato	300,000	44.8	27.5	18.2	12.6	9.1	6.7	5.0	3.9	3.0	2.4
Iniziato		14.9	9.2	6.1	4.2	3.0	2.2	1.7	1.3	1.0	0.8

L'HIV e l'avanzare dell'età...

- Funzionalità cardiaca¹
- Funzionalità renale²
- Grassi nel sangue¹
- Funzionalità epatica²
- Densità minerale ossea
 - Tutti questi fattori peggiorano con l'età¹
- Alcune linee guida europee suggeriscono un inizio anticipato del trattamento all'età di 50 anni³

1. Age concern. What to Expect as you Get Older. Disponibile all'indirizzo http://www2.warwick.ac.uk/services/equalops/age/age_concern_guide.pdf. Accesso 22 ottobre 2009

2. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

3. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009

Cardiopatía e ictus

- L'HIV non trattato aumenta il rischio di cardiopatía e ictus per alcuni pazienti?
- I vantaggi del trattamento superano gli effetti indesiderati della terapia antiretrovirale nelle persone con cardiopatía e ictus?

I "fattori tradizionali" sono gli elementi che contribuiscono maggiormente alla coronaropatia nei soggetti sieropositivi



1. Adattato da Wood D, et al, Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503

2. Fichtenbaum CJ, HIV Clin Trials 2004;5(6):416-433

3. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

La terapia antiretrovirale protegge?

- Sebbene il ruolo esatto dell'HIV e della terapia antiretrovirale non sia chiaro, è noto che l'effetto infiammatorio dell'HIV è molto maggiore di quello della terapia antiretrovirale¹ .
- Lo studio SMART ha mostrato che il trattamento continuo era associato a 'esiti CV' migliori rispetto alla terapia antiretrovirale interrotta/intermittente² .
- Il sottogruppo dello studio STACCATO ha mostrato recentemente che i livelli plasmatici di vari marcatori infiammatori della cardiopatia sono associati alla replicazione dell'HIV-RNA³ .

1. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

2. Emery S et al per il gruppo di studio SMART. The Journal of Infectious Diseases 2008;197:1133-1144

3. Calmy A et al. AIDS 2009;23:929-939

Studio FRAM 2 cIMT: l'infezione da HIV è un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi, di entità analoga a quella dei fattori di rischio tradizionali di cardiopatia e ictus



Sintesi e fattori di rischio

- Dopo aver effettuato una correzione per i dati anagrafici e i fattori di rischio tradizionali di cardiopatia e ictus, l'infezione da HIV risulta associata ad aterosclerosi più estesa.
- L'associazione dell'infezione da HIV all'aterosclerosi è di entità simile a quella dei fattori di rischio tradizionali di cardiopatia e ictus, quali abitudine al fumo, diabete e sesso.
- L'associazione dell'infezione da HIV all'aterosclerosi può essere maggiore nelle donne che negli uomini.

Epatite

- L'epatite virale è una coinfezione comune osservata nelle persone HIV positive¹
- Nel 2006 l'epatite C (HCV) è risultata la coinfezione da epatite più comune, seguita dall'epatite B (HBV) in soggetti coinfezzati¹
- I trattamenti per l'epatite C non sono sempre efficaci nei soggetti con coinfezione da HIV²
- Alcuni trattamenti per l'epatite B vengono somministrati anche per trattare l'HIV²

1. Alter MJ. Journal of Hepatology 2006; 44: S6-S9

2. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Epatite C

- Le linee guida europee indicano che se la conta delle cellule CD4 è tra 350-500 cellule/mm³, in presenza di una coinfezione C, è raccomandato iniziare il trattamento per l'HIV¹.
- Tuttavia, i trattamenti attuali per l'HCV possono essere difficili da tollerare e comportano l'impiego di iniezioni².
- Alcune persone con coinfezione da epatite C potrebbero decidere di ritardare il trattamento³.

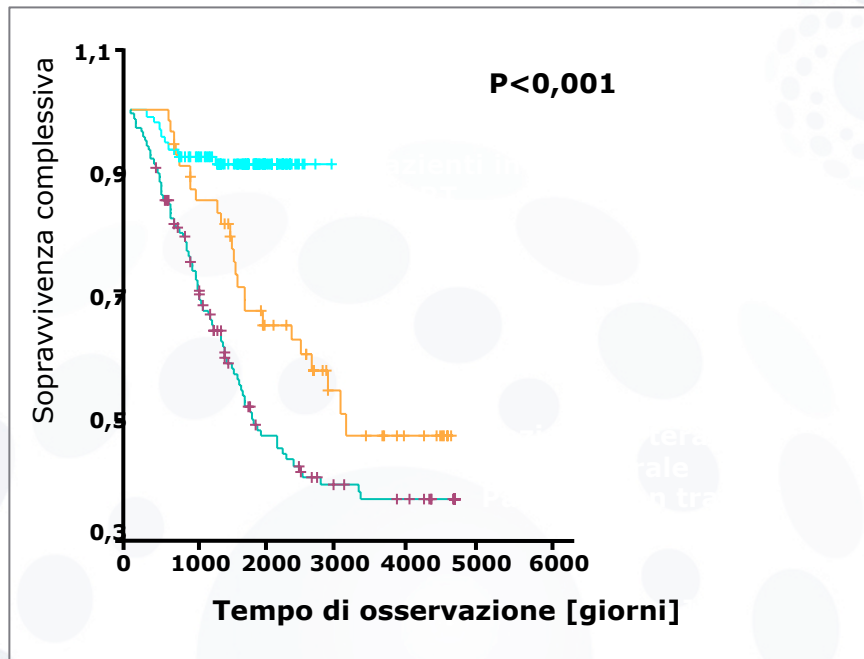
1. European AIDS Clinical Society (EACS 2009).

2. British Liver Trust. Hepatitis C. Disponibile all'indirizzo [http://www.britishlivertrust.org.uk/home/the-liver/liver-diseases/hepatitis-c updated.aspx](http://www.britishlivertrust.org.uk/home/the-liver/liver-diseases/hepatitis-c%20updated.aspx). Accesso 22 ; ottobre 2009

3. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Mortalità generale e correlata al fegato - effetto dell'HAART

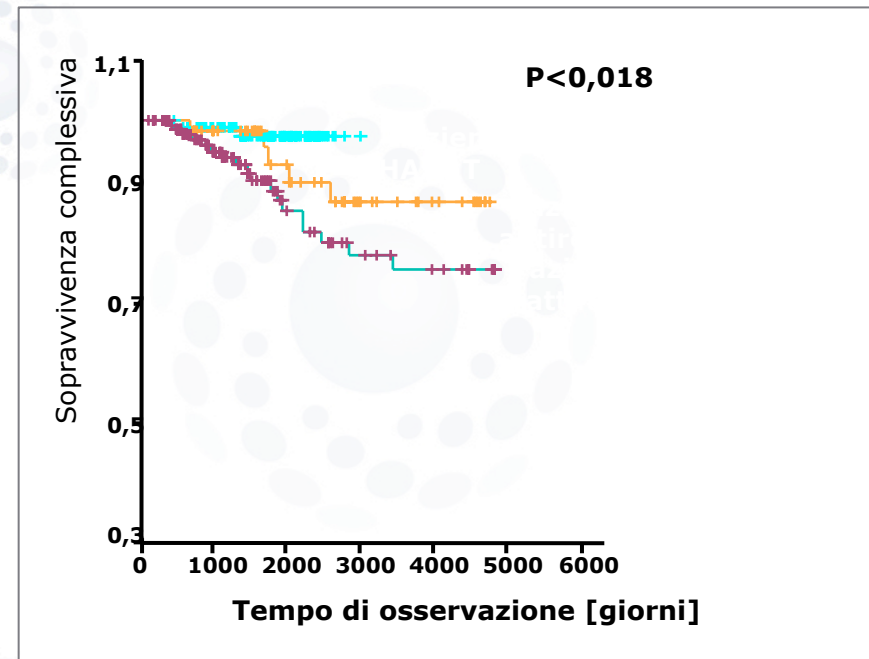
A) Mortalità generale



Pazienti sotto osservazione:

Gruppo HAART:	93	79	33	0	0	0
Gruppo ter. AR:	55	46	30	15	9	1
Gruppo non trattati:	137	94	49	37	32	27

B) Mortalità correlata al fegato



Pazienti sotto osservazione:

Gruppo HAART:	93	79	33	0	0	0
Gruppo ter. AR:	55	46	30	15	9	1
Gruppo non trattati:	137	94	49	37	32	27

Adattato da Thomas DL. Advanced Studies in Medicine, 2005; 5(4C):S352-S355

Epatite C e HIV

- L'epatopatia associata a epatite C è accelerata dall'infezione da HIV, inoltre è maggiore a conte delle cellule CD4 basse¹ .
- Il trattamento dell'HIV rallenta la progressione dell'epatite C¹
- Il trattamento dell'epatite C può essere più efficace con la terapia antiretrovirale e, se la conta delle cellule CD4 è bassa (inferiore a 200 cellule/mm³), i pazienti devono essere prima trattati per l'HIV² per migliorare la probabilità di successo del trattamento dell'epatite C³
- MA la somministrazione concomitante del trattamento per l'epatite C e della terapia antiretrovirale può essere complicata³ .
- Molte persone iniziano il trattamento per l'epatite C, ma non lo portano a termine e quindi non raggiungono l'obiettivo. Questo aspetto è prevalentemente correlato agli effetti indesiderati di questi trattamenti. È importante pianificare in anticipo per tentare di alleviare gli effetti indesiderati peggiori³

1. Brook G et al. Linee guida sulla coinfezione della BHIVA. 2009 (Versione di bozza della consultazione)

2. European AIDS Clinical Society (EACS). Linee guida per la gestione clinica e il trattamento della coinfezione cronica da epatite B e C in adulti sieropositivi. 2008. Disponibili all'indirizzo http://www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelinespdf/3_Treatment_chronic_hepatitis_co_infection.pdf. Accesso 22 ottobre 2009

3. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

Linee guida sulla coinfezione da epatite B



- L'HIV accelera l'HBV, portando a cirrosi, epatopatia allo stadio finale e carcinoma epatico¹.
- Le linee guida dell'EACS indicano che i soggetti con epatite B compensata/HIV, una carica virale di HBV elevata e ALT elevato devono iniziare anticipatamente la terapia antiretrovirale².
- Alcune linee guida nazionali suggeriscono che tutti i pazienti con infezione da HBV e CD4 < 500 cellule/mm³ devono iniziare la terapia antiretrovirale (se è indicata terapia per HBV)¹.
- Per i pazienti con coinfezione da HBV in cui sia indicato il trattamento e CD4 > 500 cellule/mm³ deve essere preso in considerazione il trattamento con ARV¹.

1. Brook G et al. Linee guida sulla coinfezione della BHIVA. 2009 (Versione di bozza della consultazione)

2. European AIDS Clinical Society (EACS 2009).

TB e HIV

- Il trattamento precoce di infezioni quali la tubercolosi determina sempre una morbilità e una mortalità inferiori¹.
- In una casistica di soggetti sudafricani, meno tempo trascorso con una conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cellule/mm³ ha mostrato di ridurre il rischio di TB²

1. Parere di esperto dell'autore Brian West e dell'advisory board e comitato di revisione di BEST, concordato il 24 settembre 2009

2. Lawn SD et al, AIDS. 2009;23:1717-1725

Altri motivi

- Rapido declino della conta delle cellule CD4 > 50-100 cellule/mm³ all'anno¹: se la conta delle cellule CD4 diminuisce rapidamente e si salta un appuntamento è probabile che il livello sia già inferiore a quello raccomandato per l'inizio del trattamento, quindi è consigliabile iniziare in anticipo.
- Carica virale elevata: le linee guida dell'EACS¹ e dell'IAS-USA² raccomandano entrambe di iniziare la terapia antiretrovirale se la carica virale >100.000 copie/ml e la conta di CD4 è >350 <500 cell/mmc (EACS) o a qualsiasi livello di CD4 (IAS-USA).
- % di CD4: se la % di CD4 è bassa, alcuni paesi europei raccomandano di iniziare la terapia quando la conta delle cellule CD4 è superiore a 350 cellule/mm³ 3-5

1. European AIDS Clinical Society (EACS). Linee guida per la gestione clinica e il trattamento degli adulti sieropositivi in Europa. Novembre 2009. Vedere

<http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>

2. Hammer SM et al. JAMA 2008;300;555-570

3. Yeni P Rapport 2006 (France)

4. GESIDA 2009 (Spain)

5. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008; 9:563-608

Altri motivi: coppie sierodiscordanti e terapia antiretrovirale

- Varie organizzazioni hanno suggerito che la terapia antiretrovirale può ridurre l'infettività e che è possibile prendere in considerazione un trattamento precoce per le coppie in cui un partner è positivo e l'altro negativo (sierodiscordanti)^{1,2} .
- Studi recenti condotti in Africa hanno rafforzato questa teoria. Infatti...

1. Gazzard BG et al. HIV Medicine 2008; 9:563-608

2. Vernazza P et al. Bulletin des médecins suisses 89 (5), 2008

Rischio di trasmissione dell'HIV nelle coppie sierodiscordanti: impatto della terapia antiretrovirale



- 2.993 coppie sierodiscordanti in Ruanda e Zambia, 2002-2008¹
 - Il partner HIV positivo è stato trattato con ARV in base all'indicazione clinica²
 - Il partner sieronegativo è stato sottoposto a test ogni 3 mesi¹ (follow up mediano di 512 giorni)²

Esposizione alla terapia antiretrovirale e follow up delle coppie	Follow up (anni coppia)	Infezioni da HIV collegate (n)	Tasso di infezione (per 100 anni coppia) %	Rapporto relativo del tasso di infezione A:B (IC al 95%)
Partner maschio HIV+				
Non in trattamento (A)	2310	83	3,6%	
In trattamento (B)	268	0	0%	0,0 (0,0-0,32)
Partner femmina HIV+				
Non in trattamento (A)	2782	89	3,2%	
In trattamento (B)	283	4	1,4%	0,44 (0,14-0,11)

- La trasmissione dell'HIV-1 è significativamente maggiore nelle coppie sierodiscordanti nelle quali il partner infettato non è in terapia antiretrovirale²
- Tutte le trasmissioni erano da donna a uomo²
- Non sono disponibili dati sulla carica virale o sullo stato di circoncisione degli uomini

1. Sullivan et al; IAS 2009: Abstract WEAC101

2. Sullivan et al; IAS 2009: Presentazione WEAC101

Altri motivi: gravidanza

- I criteri di trattamento europei per l'inizio della terapia antiretrovirale nelle donne incinte sono uguali a quelli delle donne non incinte con alcune precisazioni¹
 - Le donne che rimangono incinte mentre sono già in terapia antiretrovirale potrebbero dover cambiare alcuni farmaci a causa di controindicazioni note correlate alla terapia antiretrovirale.
 - Le donne che rimangono incinte e non in trattamento, e che soddisfano i criteri (CD4) per l'inizio della terapia antiretrovirale devono iniziare il trattamento all'inizio del secondo trimestre.
 - Le donne che rimangono incinte e non sono in trattamento e che non soddisfano i normali criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale devono iniziare il trattamento alla 28a settimana di gravidanza (e almeno 12 settimane prima del parto); è consigliabile iniziare il trattamento in anticipo se la carica virale plasmatica è elevata o se esiste il rischio di parto prematuro
- **Le linee guida aggiornate (aprile 2009) del DHHS²** suggeriscono che le donne che rimangono incinte (non in trattamento) e che non soddisfano i normali criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale devono iniziare il trattamento dopo il primo trimestre (10-12 settimane).

1. Linee guida sull'HIV dell'EACS (2009). Disponibili all'indirizzo <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp>. Accesso novembre 2009

2. Linee guida sull'HIV del Department of Health and Human Services (DHHS) 2008; 1-139. Disponibili all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accesso 22 ottobre 2009