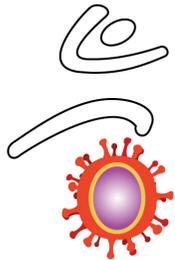


MONITORAGGIO DELLA PERSONA CON HIV SECONDO LE LINEE GUIDA: UTOPIA O REALTÀ?

Gabriella D'Ettore e Giancarlo Ceccarelli

Roma, 17 Marzo 2011





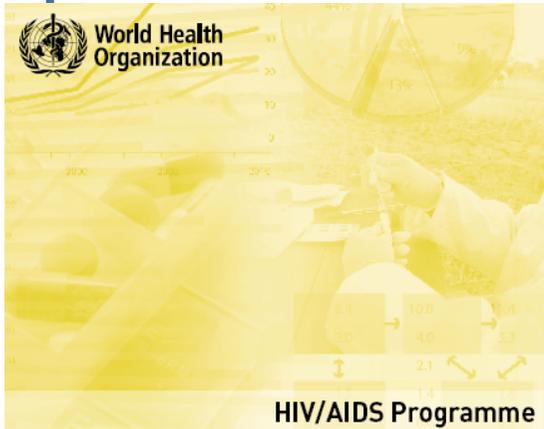
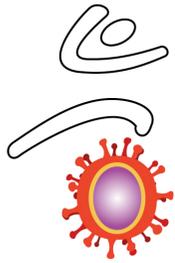
UNA DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA

Insieme di indicazioni procedurali suggerite, prodotte attraverso un processo sistematico, finalizzate ad assistere gli operatori a decidere quali siano le modalità assistenziali più adeguate in specifiche circostanze cliniche

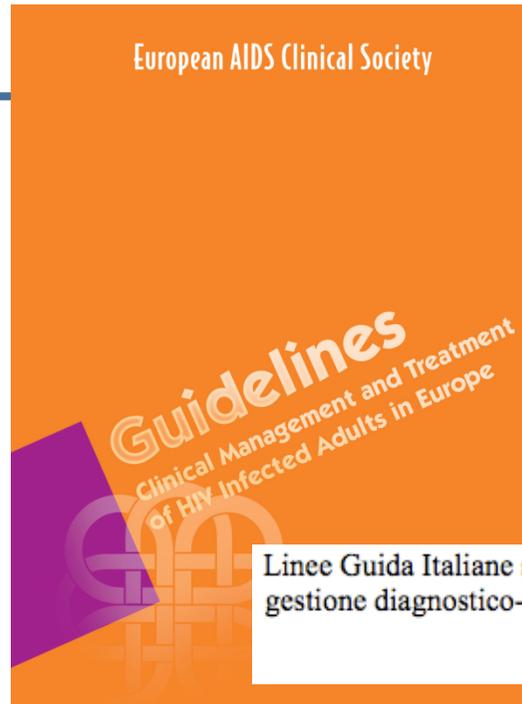
(Institute of Medicine USA)

HIV treatment guidelines can be useful for measuring performance and quality of care and should lead to improved outcomes for patients.

Valenti, AIDS Read. 2004;14(2)

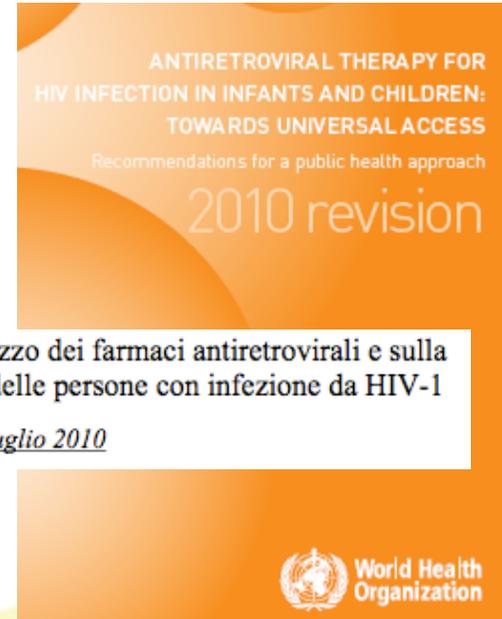


ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION IN ADULTS AND ADOLESCENTS: Recommendations for a public health approach



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Luglio 2010



QUALI LINEE GUIDA UTILIZZARE ?



Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

December 1, 2009

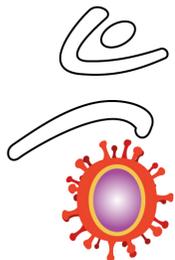
© 2008 British HIV Association

BRITISH HIV ASSOCIATION GUIDELINES

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008

BG Gazzard on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group*
Received: 9 June 2008, accepted 10 June 2008

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00636.x
HIV Medicine (2008), 9, 563-608

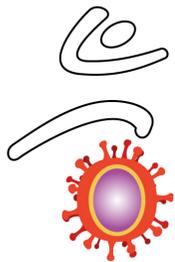


LINEE GUIDA HIV AMERICANE E EUROPEE A CONFRONTO

“Due approcci alla terapia diversi ma anche due filosofie diverse di intendere la sanità pubblica. La forza dei numeri e del format da una parte, dall'altra invece la consapevolezza di dover dare risposte terapeutiche efficaci a delle singolarità individuali, con le loro peculiarità specifiche. Compendiare la necessità di individuare degli standard terapeutici con la difficoltà di trattare con una terapia standard un'infezione che diventa sempre più raffinata e complessa”.

**Expert Forum HIV European vs
American treatment recommendations
ISS 2010**

Stefano Vella
Istituto Superiore di Sanità

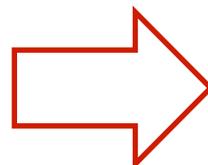


TAKE HOME MESSAGES

La gestione del paziente HIV richiede
la conoscenza delle linee guida

..tuttavia..

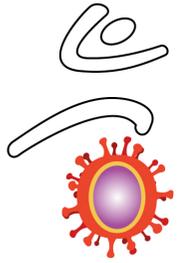
LE LINEE GUIDA NON
SONO UNA GABBIA
CHE IMPRIGIONA LA
SCELTA MEDICA



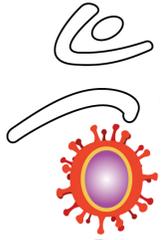
SONO UNA BUSSOLA CHE
ORIENTA IL PERCORSO
DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO



“Le Linee Guida non sono vincolanti in modo assoluto
e non possono prendere il posto della esperienza,
della cultura e del senso clinico del medico”



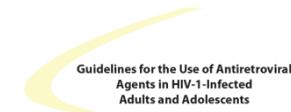
**LA GESTIONE
IMMUNO-VIROLOGICA
E IL MONITORAGGIO
DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE**

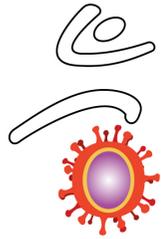


Laboratory Monitoring Schedule for Patients Prior to and After Initiation of Antiretroviral Therapy

	Entry into care	Follow-up before ART	ART initiation or switch ¹	2–8 weeks post-ART initiation or switch	Every 3–6 months	Every 6 months	Every 12 months	Treatment failure	Clinically indicated
CD4 T-cell count	√	every 3–6 months	√		√ ²			√	√
HIV RNA	√	every 3–6 months	√	√ ³	√ ²			√	√
Resistance testing	√		√ ⁴					√	√
HLA-B*5701 testing			√ (if considering ABC)						
Tropism testing			√ (if considering a CCR5 antagonist)					√ (if considering a CCR5 antagonist)	√
Hepatitis B serology ⁷	√		√ (may repeat if not immune and if HBsAg was (-) at baseline)					√	√
Basic chemistry ⁶	√	every 6–12 months	√	√	√				√
ALT, AST, T. bilirubin, D. bilirubin	√	every 6–12 months	√	√	√				√
CBC with differential	√	every 3–6 months	√	√ (if on ZDV)	√				√
Fasting lipid profile	√	if normal, annually	√	√ (consider after starting new ART)		√ (if borderline or abnormal at last measurement)	√ (if normal at last measurement)		
Fasting glucose	√	if normal, annually	√		√ (if borderline or abnormal at last measurement)	√ (if normal at last measurement)			
Urinalysis ⁷	√		√			√ (patients with HIVAN)	√ (if on TDF)		
Pregnancy test			√ (if starting EFV)						√

**Esami
ematochimici da
effettuare
obbligatoriamente**





Determinazione di quasispecie virali minoritarie

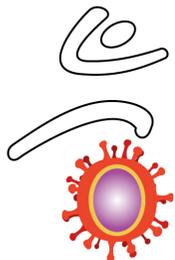
L'utilizzo del sequenziamento ad alta processività (*deep sequencing*) è al momento riservato ad un ambito di ricerca clinica e non sono disponibili dati di analisi costo-beneficio. Tale metodica però, permettendo la rilevazione simultanea di tutti i polimorfismi di interesse, potrebbe essere di maggiore impatto rispetto alla RT-PCR allele-specifica, evidentemente mirata solo su mutazioni pre-definite. Al momento tuttavia non sussistono evidenze tali da proporre l'utilizzo di tale test nella pratica clinica [CIII].

Determinazione quantitativa del DNA provirale

Per tali ragioni, il test di quantificazione del DNA provirale non è oggi consigliato nella pratica clinica corrente. Data però la sua potenziale importanza (anche e soprattutto in considerazione del sempre crescente numero di pazienti in successo terapeutico), e il rilievo patogenetico del DNA provirale, sono auspicabili studi che dirimano la questione dell'uso del test di quantificazione del DNA provirale nella pratica clinica corrente.

Capacità replicativa virale (test di fitness)

L'emergenza di mutazioni di resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali conduce solitamente ad un significativo decremento della capacità replicativa di HIV. Tale fenomeno giustifica il riscontro di conte CD4+ costanti o in lieve decremento nonostante il fallimento virologico. Specifiche mutazioni o *pattern* mutazionali sono stati maggiormente associati a tali andamenti viro-immunologici "discordanti". Mancano però elementi che permettano di considerare tale valutazione nella pratica clinica, anche alla luce della mancanza di test validati e facilmente disponibili.



IL MONITORAGGIO FARMACOLOGICO

Definizione di TDM

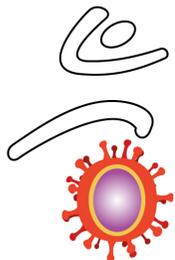
Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) rappresenta un utile ausilio al fine di individualizzare la terapia soprattutto con farmaci per i quali sia stata dimostrata una chiara correlazione tra concentrazione ed effetto terapeutico e/o tossico, un margine terapeutico limitato ed un'ampia variabilità farmacocinetica inter-individuale [1].

Scenari clinici di uso del TDM

Il ricorso routinario al TDM dei farmaci antiretrovirali non è consigliato in considerazione della scarsità di studi prospettici adeguati [3] [CIII]. Il TDM può invece essere utile nella gestione di alcuni scenari clinico-terapeutici, laddove si raccomanda il ricorso a laboratori soggetti a procedure di controllo di qualità ed al consiglio di esperti nell'interpretazione del risultato [CIII]. Tali scenari comprendono (Tabella 2):

Tabella 2 - Scenari clinici di possibile uso del TDM

SCENARIO	FORZA/EVIDENZA
Alterazioni significative della funzionalità gastroenterica, epatica o renale	[CIII]
Gravidanza	LPV/r, SQV/r [CIII]
Pregressi fallimenti con virus resistente	IP con uso di IQ [CII]
Tossicità concentrazione-correlata	IDV/r [BII], EFV [CII], ATV [CIII]
Schemi posologici non convenzionali	[CIII]
Aderenza terapeutica	[CIII]
Interazioni farmacologiche	[BIII]

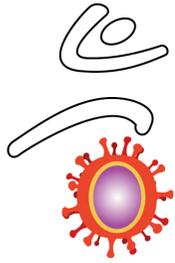


CRITICITÀ

**TEMPORALITA'
NELLE RISPOSTE:**

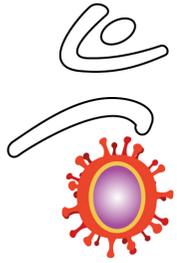
- **CD4+ 24/48 ORE**
- **HIV-RNA 4 SETTIMANE**
- **TEST GENOTOPICO 6 SETTIMANE**
- **HLA B51 4 SETTIMANE**
- **CCR5 4 SETTIMANE**

**Potrebbe essere utile creare laboratori
centralizzati specialistici?**

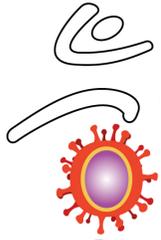


TAKE HOME MESSAGES

- 1. La terapia antiretrovirale deve essere sempre mirata, sia nel paziente naive che in quello experienced.**
- 2. Le seconde linee di terapia devono considerare sempre il fenotipo virale (CCR5).**
- 3. In popolazioni speciali (es. donna in gravidanza) è utile l'uso del TDM.**



PERCORSI DIAGNOSTICI PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DELLE COMORBIDITÀ NON INFETTIVE



Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

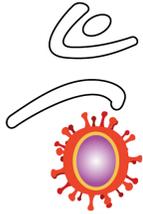
Adverse Effects	Prevention/ Monitoring	Management
Cardiovascular effects (including myocardial infarction [MI]) and cerebrovascular accidents (CVA)	<ul style="list-style-type: none">• Assess cardiac disease risk factors• Monitor and identify patients with hyperlipidemia or hyperglycemia• Consider regimen with fewer adverse lipid effects• Recommend life style modifications to reduce risk factors (e.g., smoking cessation, diet, physical activity)	<ul style="list-style-type: none">• Prevent or manage other cardiovascular risk factors (e.g., hyperlipidemia, hypertension, insulin resistance/diabetes mellitus) with early diagnosis, lifestyle modifications, and medication• Modify lifestyle risk factors (smoking, diet, physical activity)• Switch to agents with less propensity for increasing cardiovascular risk factors, especially in patients at greatest risk of CVD

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
December 1, 2009



Valutazione individuale di vulnerabilità (fattori di rischio integrativi):

1. *Biomarkers: ipertrigliceridemia, markers di infiammazione (IL-6, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, VICAM), di coagulazione (D-dimero), omocisteina.*
2. *Markers di danno vascolare (da riservarsi a centri specialistici). Comprendono:*
 - ♣ Test diagnostici di danno funzionale sono: velocità di polso, test endoteliale flusso mediato, indice pressorio caviglia braccio;
 - ♣ Test diagnostici di danno strutturale sono o di danno strutturale spessore medio intimale, calcio coronarico.



Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Adverse Effect	Prevention/ Monitoring	Management
Osteopenia (defined as DEXA scan t-score of 1–2.5 SD from normal) or osteoporosis (t-score >2.5 SD from normal)	<ul style="list-style-type: none">• Consider assessment of bone mineral density with DEXA scan (baseline and follow-up if abnormal; proper interval in setting of HIV(+) not determined) [39]• Weight-bearing exercise• Calcium and vitamin D supplementation• Hormone replacement	<ul style="list-style-type: none">• Switch from potentially contributing ARVs (i.e., d4T or TDF) and stop other contributing drugs• Follow National Osteoporosis Foundation Guidelines [40] and/or IDSA Guidelines [41]• Increase exercise, improve diet, decrease alcohol and tobacco use, increase calcium and vitamin D supplementation• Bisphosphonate (e.g., once-weekly alendronate)• Judicious hormone replacement• Intranasal calcitonin



Guidelines for the Use of Antiretroviral
Agents in HIV-1-Infected
Adults and Adolescents
December 1, 2009

PREVENZIONE

Gli stili di vita utili nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi comprendono: attività fisica, assunzione quotidiana di Calcio 1 g e Vit D 800 UI/die con la dieta, prevenzione del dimagrimento (BMI < 18.5) e del malassorbimento, sospensione del fumo e dell'eccessivo introito di alcol.

Un calo staturale di oltre 3 cm pone il sospetto diagnostico di frattura vertebrale.

I fattori di rischio classici per osteoporosi comprendono: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m², ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abitudinaria di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi.

In tutti i pazienti bisogna dosare i livelli plasmatici della 25-OH vitamina D, preferenzialmente in autunno e in primavera. Il dosaggio non è necessario nei pazienti che eseguono regolare supplementazione nutrizionale.

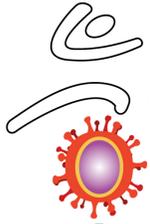
Una corretta valutazione dell'apparato osseo non può prescindere in alcun modo dallo studio del metabolismo minerale.

- 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®

- Valutazione di vulnerabilità:

- La DXA è il *golden-standard per lo studio della densità minerale ossea e il più importante* fattore di rischio indipendente di osteoporosi, ove possibile, è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 fattori di rischio maggiori.



Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

In tutti i soggetti con infezione da HIV è indicato eseguire uno *screening* per identificare i soggetti a rischio o con insufficienza renale [AII] [47, 48].

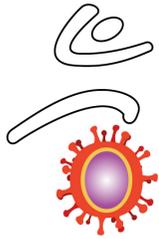
Adverse Effects	Prevention/ Monitoring	Management
Nephrotoxicity	<ul style="list-style-type: none">• Avoid use of other nephrotoxic drugs• Hydrate adequately if on IDV therapy• Monitor serum creatinine, urinalysis, serum potassium, and phosphorus in at-risk patients• Do not use in patients with prior history of adefovir-associated nephrotoxicity	<ul style="list-style-type: none">• Stop offending agent, generally reversible• Supportive care• Electrolyte replacement as indicated
Nephrolithiasis/ urolithiasis/ crystalluria	<ul style="list-style-type: none">• Drink at least 1.5–2 liters of noncaffeinated fluid (preferably water) per day• Increase fluid intake at first sign of darkened urine• Monitor urinalysis and serum creatinine every 3–6 months	<ul style="list-style-type: none">• Increase hydration• Control pain• If possible, switch to alternative agent• May require stent placement

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
December 1, 2009

Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. La presenza di albumina nelle urine è un indice di danno glomerulare, e il rapporto albumina/creatinina svela pertanto una patologia del glomerulo. La presenza di microalbuminuria è da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare di per sé.

2. La valutazione corretta della funzione tubulare si stima con la valutazione della proteinuria nelle urine spot, possibilmente utilizzando il rapporto proteine/creatinina.



Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

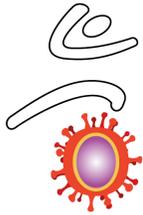
Adverse Effects	Prevention/ Monitoring	Management
<p>Hepatotoxicity (clinical hepatitis or asymptomatic serum transaminase elevation)</p>	<p><u>NVP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitor liver-associated enzymes at baseline, at 2 and 4 weeks, then monthly for first 3 months; then every 3 months <p><u>TPV/RTV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraindicated in patients with moderate to severe hepatic insufficiency; follow other patients frequently during treatment <p><u>Other agents</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitor liver-associated enzymes at least every 3–4 months or more frequently in at-risk patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Rule out other causes of hepatotoxicity (alcoholism; viral hepatitis; chronic HBV with 3TC, FTC, or TDF initiation or withdrawal; HBV resistance, etc.) <p><u>For symptomatic patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinue all ARVs and other potential hepatotoxic agents • After symptoms subside and serum transaminases return to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s) <p><u>For asymptomatic patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • If ALT >5–10x ULN, some may consider discontinuing ARVs, others may continue therapy with close monitoring unless direct bilirubin is also elevated • After serum transaminases return to normal, construct a new ARV regimen without the potential offending agent(s) • Refer to information regarding NVP-associated symptomatic hepatic events and NRTI-associated lactic acidosis with hepatic steatosis in this table

-Stima del rischio:

In tutti i pazienti con ipertransaminemia è indicato una valutazione ecografica .

-Valutazione individuale di vulnerabilità:

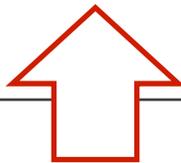
Nei pazienti con Sindrome Metabolica o obesi eseguire una ecografia per valutare la presenza di NAFLD. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) possono essere utilizzate come approfondimento diagnostico in casi selezionati.



Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Adverse Effects	Prevention/ Monitoring	Management
Lipodystrophy	<p><u>Lipoatrophy:</u> Avoid thymidine analogs especially when combined with EFV), or switch from ZDV or d4T to ABC or TDF</p> <p><u>Lipohypertrophy:</u> Pretreatment diet/exercise program may reduce incidence and extent</p>	<p><u>Lipoatrophy:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Switch from thymidine analogs to TDF or ABC, which may slow or halt progression but may not fully reverse effects• Injectable poly-L-lactic acid or other injectable fillers for treatment of facial lipoatrophy <p><u>Lipohypertrophy:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Liposuction for dorsocervical fat pad enlargement (recurrence common)• Diet/exercise• Recombinant human growth hormone and GH-releasing hormone analogue under investigation• Improvement in visceral fat seen in patients on LPV/r switched to ATV/r [35]

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents
December 1, 2009



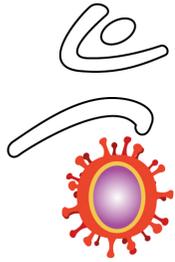
Stima del rischio:

1. è indicato raccogliere dati antropometrici comprendenti, BMI, circonferenza vita, valutazione obiettiva della redistribuzione del tessuto adiposo, possibilmente con questionari.

- Valutazione individuale di vulnerabilità:

1. La DEXA, attraverso la valutazione della percentuale di tessuto adiposo delle gambe e la TC addome per la misurazione della quantità di grasso sottocutaneo, ovvero la valutazione ecografica, laddove disponibili, rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno redistributivo.

2. L'inquadramento multidisciplinare del paziente da sottoporre a intervento chirurgico

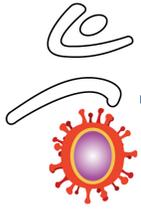


Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Adverse Effects	Prevention/ Monitoring	Management
Central nervous system effects	<ul style="list-style-type: none">• Take at bedtime or 2–3 hours before bedtime• Take on an empty stomach to reduce drug concentration and CNS effects• Restrict risky activities (e.g., operating heavy machinery) during first 2–4 weeks of therapy	<ul style="list-style-type: none">• Symptoms usually diminish or disappear within 2–4 weeks• Consider switching to alternative agent if symptoms persist and cause significant impairment in daily function or exacerbation of psychiatric illness <p>Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents December 1, 2009</p>

DISTURBI NEUROCOGNITIVI E/O PSICHIATRICI

L'esito clinico e la qualità della vita delle persone con infezione da HIV possono essere profondamente influenzati dalla presenza di disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici, siano essi conseguenza di un danno da HIV al sistema nervoso centrale (SNC) - in tal caso definiti come *HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND) - riconducibili ad altre cause, o al sovrapporsi di entrambe le situazioni.

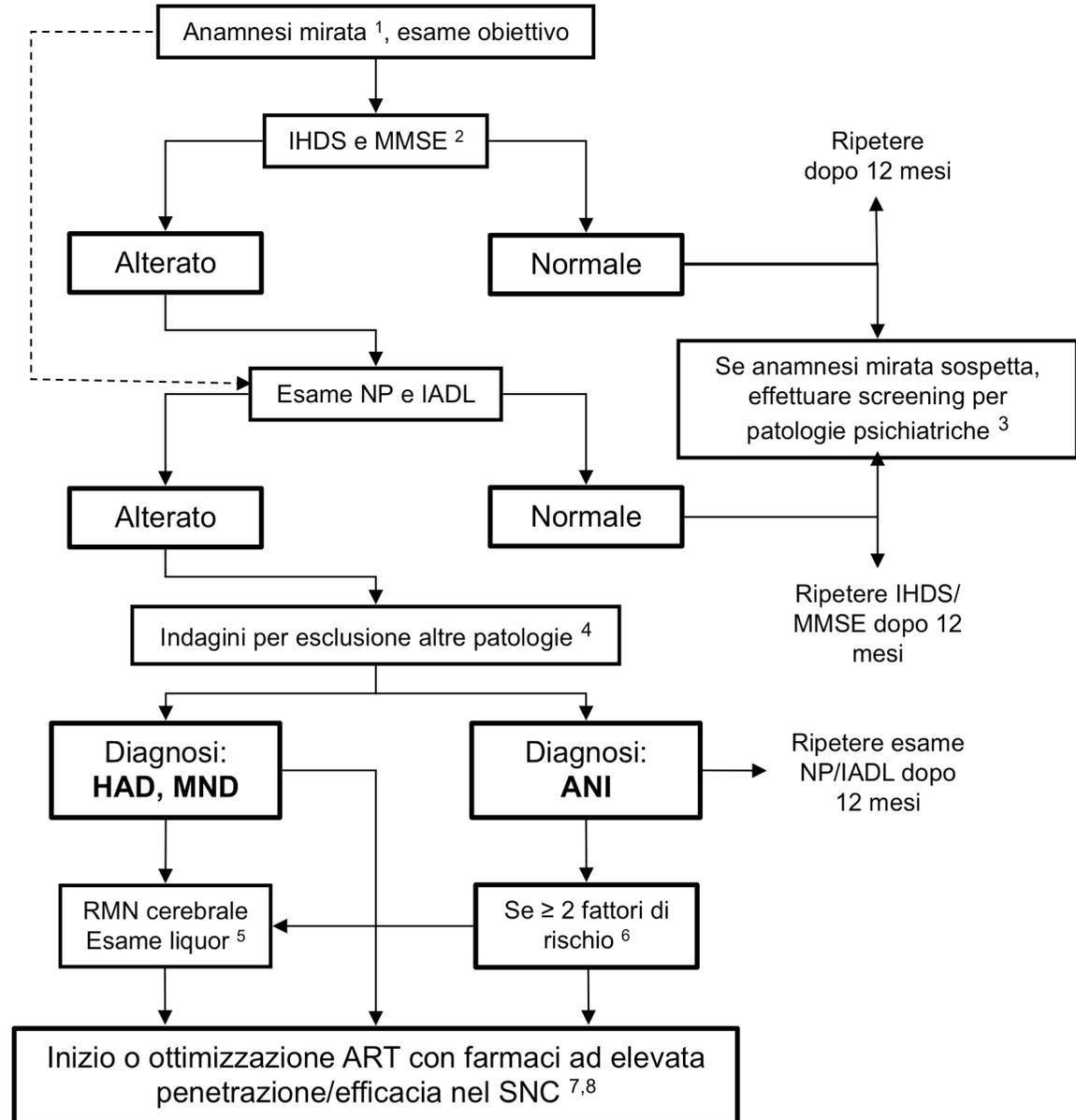


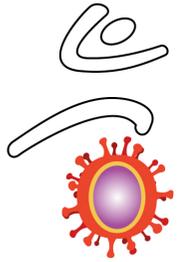
Diagnosi dei disordini neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Screening di HAND

Diagnosi e caratterizzazione di HAND

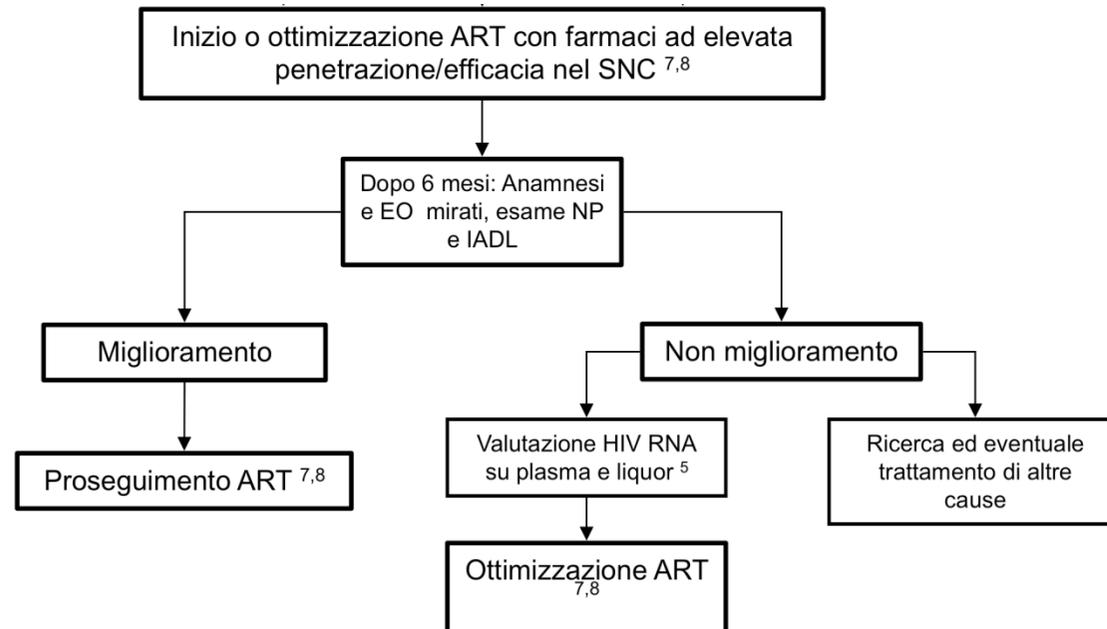


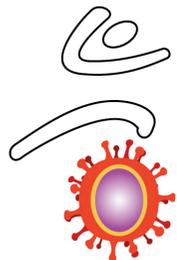


Diagnosi dei disordini neurocognitivi HIV- correlati (HAND)

Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Trattamento e monitoraggio di HAND





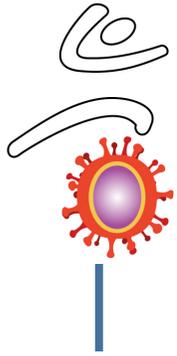
Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Effects and Management Recommendations

Diagnosi dei disordini neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

Tabella 2 - Percorso diagnostico per la diagnosi dei disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND)

LIVELLO	ESAME/I	OBIE TTIVO/I	POPOLAZIONE
1a	Anamnesi mirata*, esame obiettivo	Individuazione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi o psichiatrici	Tutti [AIII]
1b	IHDS, MMSE	Individuazione pazienti con possibili disturbi neurocognitivi	Tutti [AIII] o, se non praticabile in tutti, almeno nei pazienti con 1 o più fattori di rischio (Figura 1, nota 5)
2a	Esame NP	Diagnosi di deficit neurocognitivo e definizione della sua gravità	Pazienti con anamnesi suggestiva [AII]; Pazienti con IHDS ≤ 10 [AII] o MMSE $< 28^{**}$ [BII]
2b	Questionario IADL	Valutazione impatto funzionale Diagnosi di gravità di HAND	Pazienti con esame NP alterato [AII]
2c	Questionario mirato	Screening depressione e altre patologie psichiatriche	Pazienti in cui emergono sintomi all'anamnesi, ma con esame NP nella norma [AII]
2d	Esami di laboratorio e strumentali	Esclusione patologie confondenti	Pazienti con esame NP alterato [AII]
3a	Esame neurologico	Esclusione patologie confondenti Diagnosi di gravità di HAND	Pazienti con esame NP alterato [AII]
3b	RMN encefalo	Esclusione patologie confondenti Ricerca segni compatibili HAND	Pazienti con HAD o MND [AII] Pazienti con ANI e ≥ 2 fattori di rischio [BII]
3c	Esame del liquor	Esclusione patologie confondenti HIV-RNA, GRT	Pazienti con HAD [AII] o MND [BII] Pazienti con ANI e ≥ 2 fattori di rischio [BII]

GRT: *Genotypic Resistance Test*
 * vedi Figura 1, nota 1.
 ** vedi Figura 1, nota 2.



TUMORI

Prevenzione e diagnosi precoce

I pazienti HIV-positivi devono essere regolarmente sottoposti ai programmi di screening per le neoplasie solide, in particolare per il carcinoma mammario, le neoplasie del colon-retto ed il carcinoma della prostata, la cui costo-efficacia è stata ampiamente documentata nella popolazione generale [AI] [19, 20] (Tab. 1).

Lo screening del cancro alla cervice è fortemente raccomandato in tutte le donne con infezione da HIV (Tab. 2) [AII]. Lo screening per il carcinoma anale, non ancora validato, è attualmente consigliato ai soggetti con infezione da HIV [AIII] (Tab. 2) [21]. In considerazione del ruolo del fumo e dell'assunzione di alcolici, per l'accelerazione della patologia cardiovascolare e della malattia epatica nei pazienti coinfecti, l'interruzione del fumo e l'astinenza da alcolici rappresentano importanti strumenti di prevenzione sanitaria [AII].

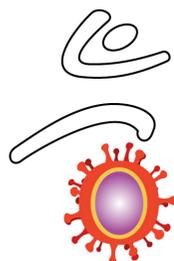
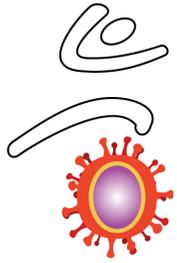


Tabella 1 - Programmi di screening per la popolazione generale [AI]

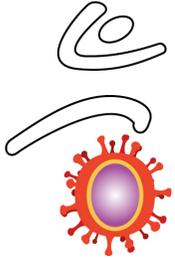
TUMORE	POPOLAZIONE	PROCEDURE DI SCREENING	TEMPISTICHE DELLO SCREENING	COMMENTI
Mammella	Donne 50-70 aa (E) Donne > 40 aa (A)	Mammografia	1-2 aa (E) Annuale (A)	- Autopalpazione dopo i 20 aa - Esame clinico fra 20-30 aa, minimo ogni 3 aa
Cervice uterina	Donne sessualmente attive ≥20 aa (E) ≥ 18 aa (A)	*PAP test convenzionale ** PAP test su base liquida	*Annuale fra 20 - 30aa *Ogni 2-3 aa > 30 aa se 3 esami consecutivi neg ** ogni 2 aa fra 20-30 ** ogni 3 aa > 30 aa	- Se PAP test e HPV-DNA neg: ogni 3 aa - Se > 70 aa e 3 tests consecutivi neg e nessuna displasia negli ultimi 10 aa: stop -Se isterectomia: stop screening
Prostata	Uomini > 50 aa	Esame rettale + PSA test	annuale	- Beneficio ancora controverso - Candidati se speranza di vita > 10 aa
Colon-retto	Tutti tra 50-75 aa (E) > 50 aa (A)	° Ricerca sangue occulto feci °°rettosigmoidoscopia § rettocolonscopia	° annuale °° ogni 5 aa § ogni 10 aa	Particolare attenzione nel monitoraggio dei pazienti a rischio (Familiarità per colon-retto, poliposi intestinale e malattie infiammatorie del grosso intestino).

E: Linee guida Europee; A: Linee guida Americane [19, 20]



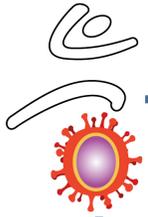
TAKE HOME MESSAGES

- 1. Il paziente HIV positivo deve essere monitorizzato nella sua globalità, considerando le possibili comorbidità e la natura sistemica dell'infezione.**
- 2. Considerare la possibilità di modificare la terapia antiretrovirale in presenza di effetti avversi e buona risposta immunovirologica.**
- 3. È necessario rendere applicabili i percorsi di prevenzione così come indicato nelle linee guida per una diagnosi precoce.**

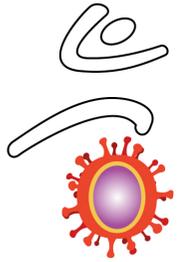


TAKE HOME MESSAGES

- 1. Ad ogni visita di controllo è importante la raccolta anamnestica con attento colloquio.**
- 2. Esecuzione di esame obiettivo completo.**
- 3. Rivalutazione periodica dei fattori di rischio.**

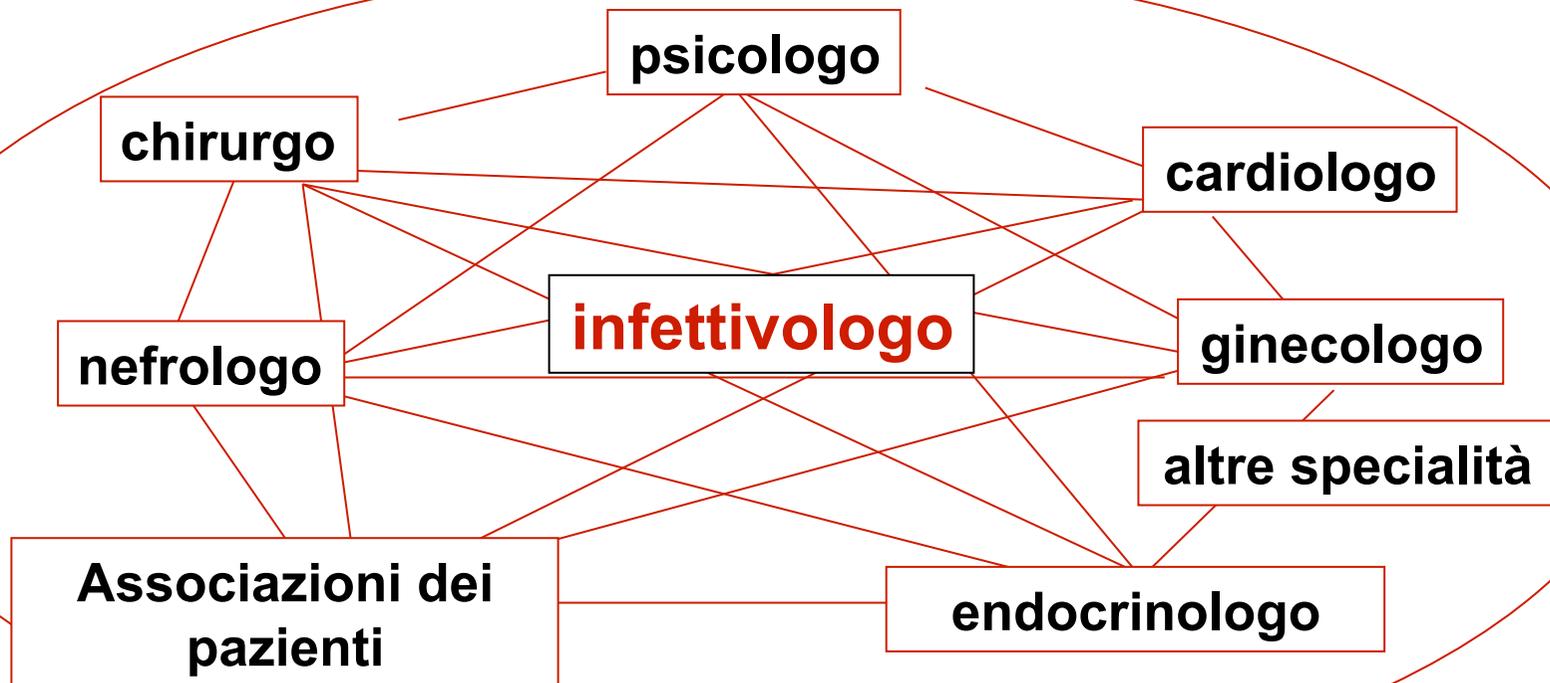


**GESTIONE INTEGRATA
DEL PAZIENTE
E DELLE COMPLICANZE
DELLA TERAPIA**

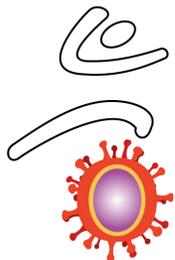


APPROCCIO GLOBALE

HIV: UN'ALLEANZA PER LA SALUTE



**GESTIONE
MULTIDISCIPLINARE**



LA CAPACITÀ DI SAPER INTEGRARE I SAPERI

IL CASO DELLA CLINICA METABOLICA DI MODENA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena
Policlinico



Università degli Studi
di Modena e Reggio
Emilia



CLINICA METABOLICA PER IL TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA HIV CORRELATA

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

Direttore: Prof. Roberto Esposito

Carta dei servizi

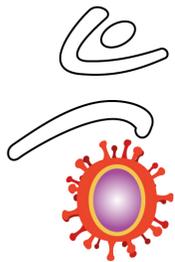
L'obiettivo della Clinica Metabolica per il trattamento della lipodistrofia HIV correlata è la prevenzione, la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento delle alterazioni metaboliche e morfologiche che si verificano in corso di infezione da HIV.

Come prenotare una visita

Gli Utenti che desiderano avere un appuntamento possono telefonare dal lunedì al venerdì dalle ore 10,00 alle ore 12,00 alla Segreteria della Clinica delle Malattie infettive al numero 059 422 2468, alternativamente andare una mail all'indirizzo. malinfrop@unimo.it oppure inviare la richiesta via Fax: 059 4222604, indicando i propri recapiti o visitando il sito internet www.lipodistrofia.org

Dov'è la Clinica Metabolica?

Questo servizio viene offerto attraverso un percorso multidisciplinare erogato a regime di Day Service e Day Surgery dall'Azienda Policlinico di Modena attraverso il Sistema Sanitario Nazionale.



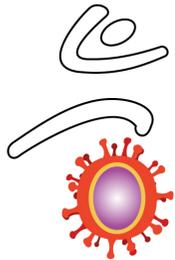
LA CAPACITÀ DI SAPER INTEGRARE I SAPERI

IL CASO DELL'AMBULATORIO METABOLICO PER PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV DEL POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA



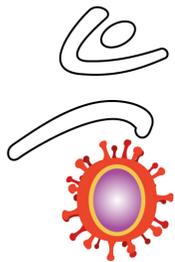
CENTRO PER LA
PREVENZIONE E CURA
DELLE PATOLOGIE
METABOLICHE IN
CORSO DI INFEZIONE DA
HIV



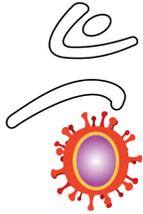


TAKE HOME MESSAGES

- 1. È importante scandire nell'anno solare un calendario di appuntamenti con diverse figure specialistiche che monitorizzino le principali funzioni corporee (cardiologo, endocrinologo, psicologo, oculista, radiologo).**
- 2. Considerare sempre la disponibilità di centri super-specializzati nella gestione di specifici effetti avversi (lipodistrofia - metabolismo) da affiancare alle strutture territoriali.**



APPLICABILITÀ DELLE LINEE GUIDA



LE DISPOSIZIONI LEGISLATIVE



PARLAMENTO EUROPEO

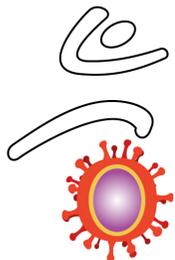
Risoluzione del Parlamento Europeo 8/7/2010

Il Parlamento europeo:

1. ribadisce che l'accesso alle cure sanitarie è parte integrante della dichiarazione universale dei diritti dell'uomo e che i governi hanno il dovere di ottemperare a tale obbligo, fornendo un servizio sanitario universale;

8. invita l'Unione europea e gli Stati membri a garantire finanziamenti equi e flessibili alla ricerca di nuove tecnologie di prevenzione, che comprendano vaccini e microbicidi;

19. invita la Commissione, gli Stati membri e la comunità internazionale ad **adottare provvedimenti legislativi che rendano disponibili a costi accessibili strumenti terapeutici efficaci contro l'HIV, compresi i medicinali antiretrovirali ed altri medicinali sicuri ed efficaci, strumenti diagnostici e tecnologie connesse per il trattamento preventivo, curativo e palliativo dell'HIV e delle infezioni opportunistiche e altre patologie correlate;**

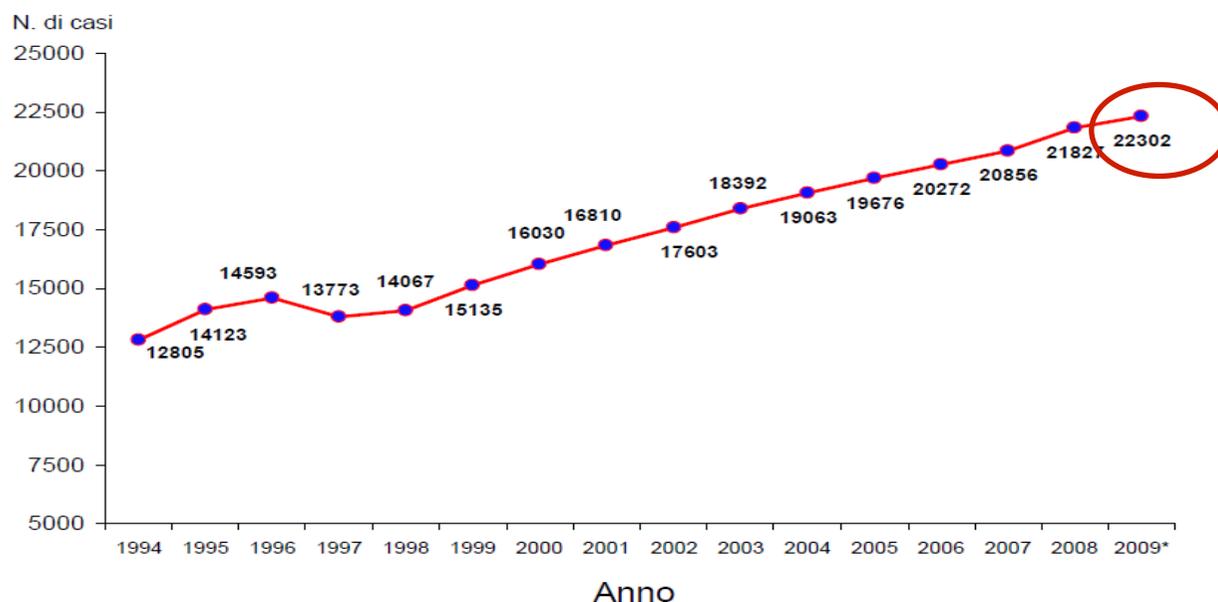


Infezione da HIV e AIDS. Centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano

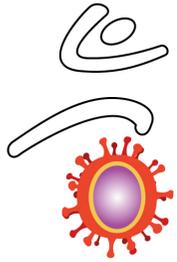
Quella che andiamo a presentare è una puntuale mappatura relativa a **524 strutture** presenti sul territorio italiano realizzata attraverso un contatto diretto con i responsabili dei singoli Centri. Per ogni struttura vengono indicati: i) la località in cui è situata, ii) la tipologia del servizio, iii) l'indirizzo e il recapito telefonico, iv) gli orari e le modalità di accesso.



Numero cumulativo delle persone viventi con AIDS, per anno



Le stime effettuate sulla base dei dati disponibili indicano che in Italia sono attualmente presenti 170.000-180.000 persone HIV positive viventi, di cui circa 22.000 in Aids. Un sieropositivo su quattro non sa di essere infetto.



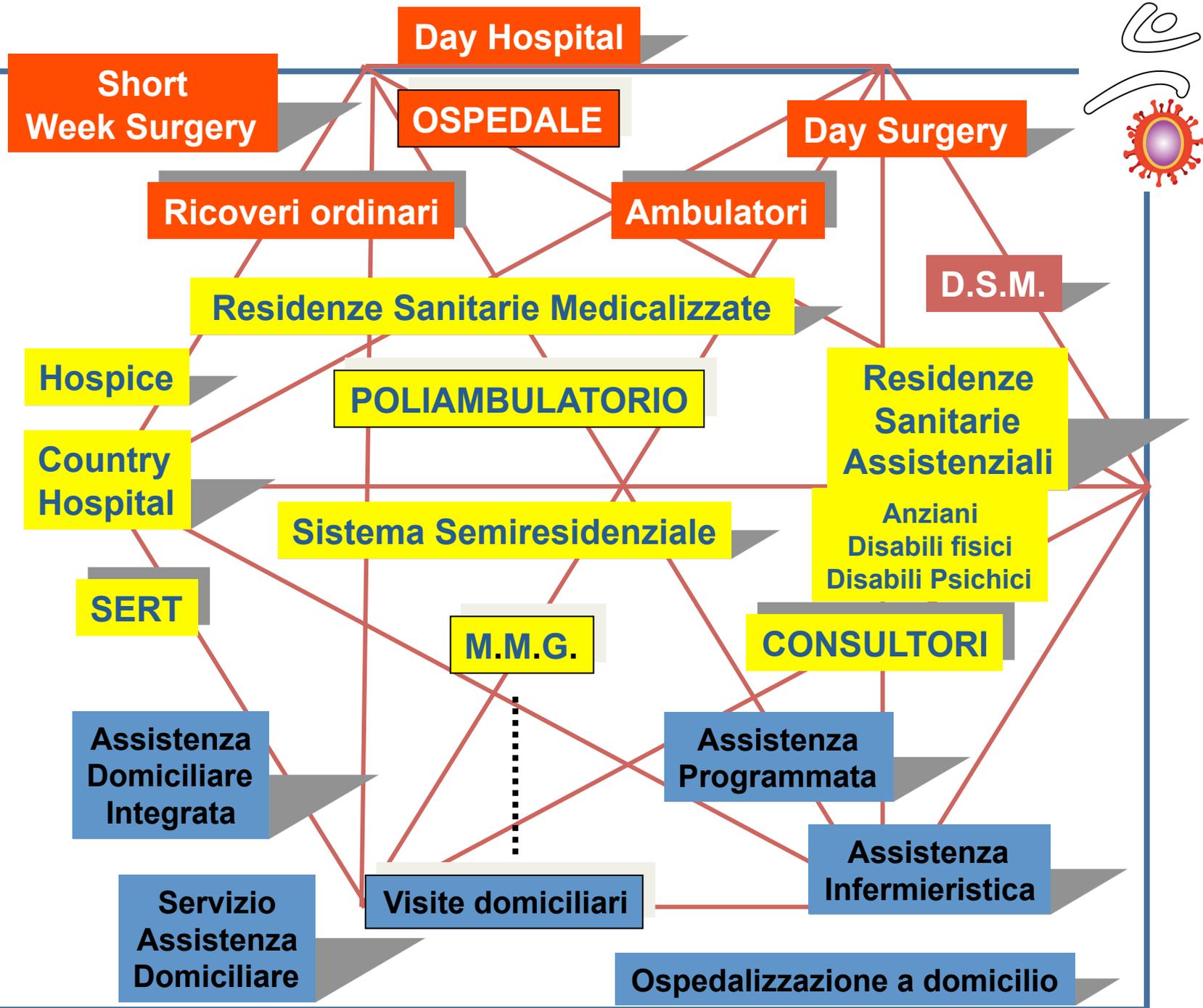
Infezione da HIV e AIDS. Centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano

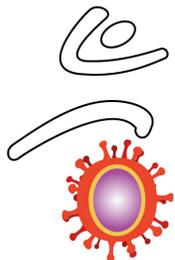
Le **Unità operative di primo livello** si occupano dello svolgimento di programmi di informazione, nonché di interventi, sia individuali che di gruppo, aventi lo scopo di diffondere le conoscenze sulle modalità di prevenzione dell'infezione da Hiv e di facilitare le procedure di accesso ai servizi di diagnosi e cura.

Le **Unità operative di secondo livello** sono attive in strutture che effettuano diagnosi di laboratorio, dove offrono assistenza psicologica e consulenza specialistica alle persone che effettuano il test HIV.

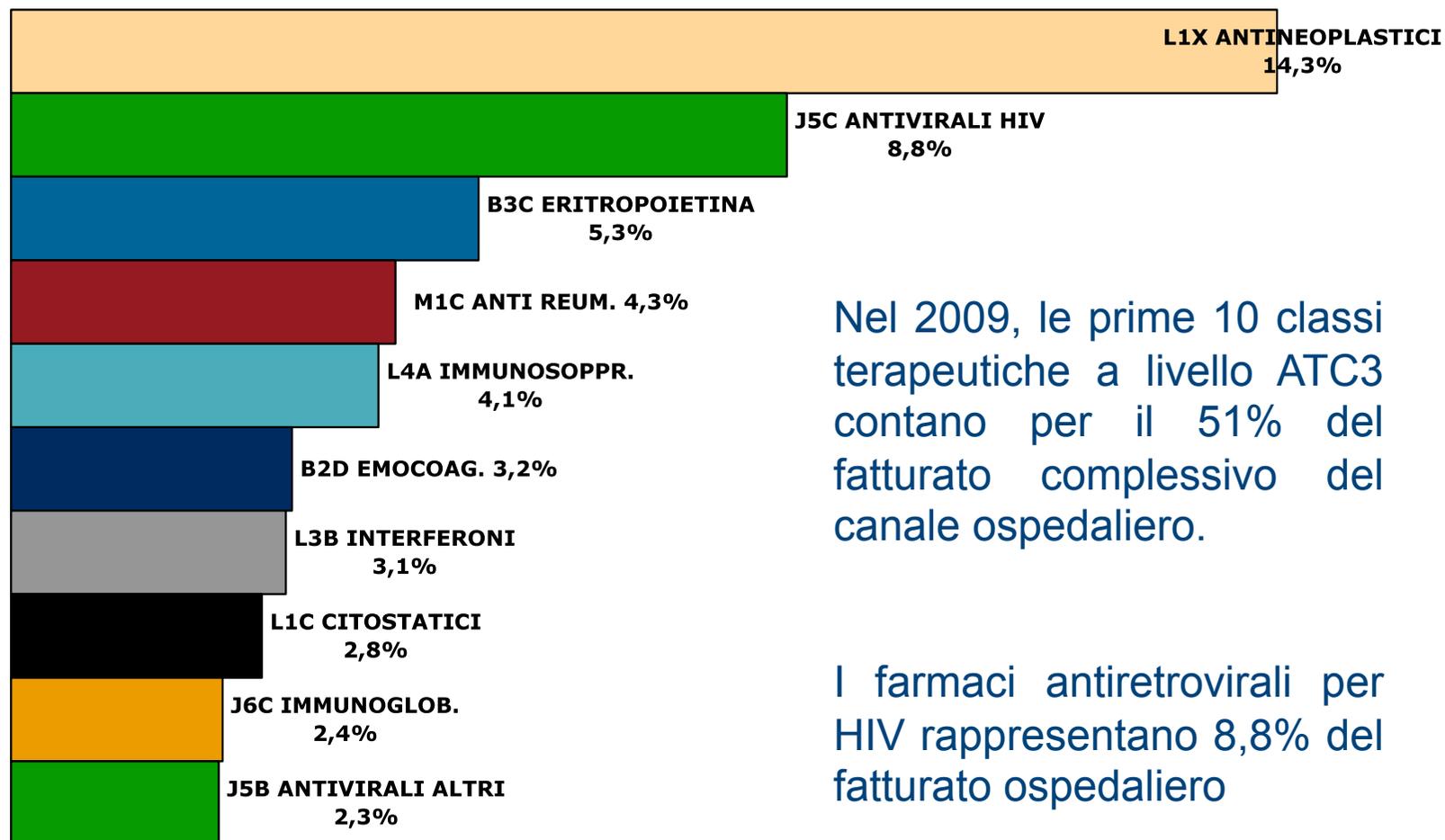
Le **Unità operative di terzo livello** sono presenti presso strutture di elevata qualificazione professionale, in campo infettivologico e clinico-immunologico, solitamente ubicate presso ospedali e policlinici universitari. Forniscono assistenza, diagnosi e cura, coordinano le attività di ambulatorio e day-hospital, collaborano con i servizi sanitari territoriali per fornire una consulenza specialistica.





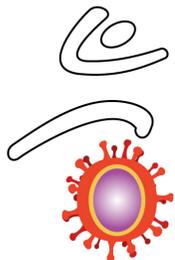


CLASSI DI FARMACI PER FATTURATO NEL MERCATO OSPEDALIERO



Nel 2009, le prime 10 classi terapeutiche a livello ATC3 contano per il 51% del fatturato complessivo del canale ospedaliero.

I farmaci antiretrovirali per HIV rappresentano 8,8% del fatturato ospedaliero

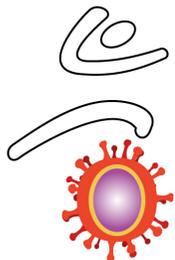


MERCATO DEGLI ANTIRETROVIRALI

Contributi alla crescita della spesa

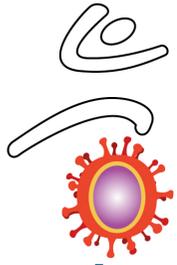
Measure : Sell-in EUR/MNF (000)	Year 2008	Year 2009	Growth Contribution % '09/'08
J05C ANTIVIRALI HIV	522.019	578.526	10,8%
<i>Inibitori della trascrittasi inversa non combinati</i>	112.962	88.100	-4,8%
N(t)RTI	58.344	46.233	-2,3%
NNRTI	54.618	41.867	-2,4%
<i>Combinati</i>	215.804	263.165	9,1%
<i>Inibitori della proteasi</i>	170.985	180.764	1,9%
<i>Inibitori dell'ingresso</i>	11.476	11.801	0,1%
<i>Inibitore dell'integrasi</i>	10.793	34.696	4,6%

Fonte: IMS Health, IMFO Audit, Dicembre 2009, Valori a prezzi ex-manufacturer



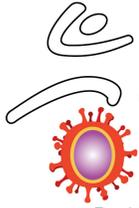
In termini economici un paziente costa circa 8.000-10.000 euro l'anno per i farmaci antiretrovirali e altrettanto per assistenza medica ed esami di laboratorio.

In Lombardia, una delle regioni più colpite dall'epidemia del HIV, la spesa complessiva annuale per i pazienti HIV positivi è stimabile in oltre 250 milioni di euro.



DUNQUE...

**Costa di più curare gli effetti
avversi o prevenirli?**



.....ALCUNI ESEMPI.....



XVIII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE
JULY | 18-23 | 2010 | VIENNA AUSTRIA

Rights Here, Right Now

Coronary computed tomography angiogram shows a high prevalence of coronary stenosis in asymptomatic HIV-infected subjects with low cardiovascular risk

G. d'Ettorre¹, G. Ceccarelli¹, M. Francone¹, F. Vullo¹, S. Mewamba¹, M. Mancone¹, S. Strano¹, I. Mezzaroma¹, S. Baroncelli², R. Passariello¹, F. Fedele¹, L. Palmisano², V. Vullo¹

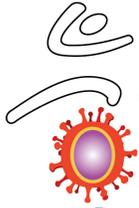
¹Università La Sapienza, Rome, Italy, ²Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Background: Coronary heart disease (CHD) is a leading cause of mortality and morbidity in HIV+ infected individuals, attributable to traditional and non traditional risk factors. Coronary calcium has been measured as a surrogate marker of subclinical coronary atherosclerosis, but the actual prevalence of CHD in asymptomatic subjects is unknown. We therefore performed a cross-sectional pilot study in HIV+ subjects with low cardiovascular risk, using 64-slice multidetector-row computed tomography (MDCT), which currently represents the foremost non invasive tool to assess coronary artery stenosis.

Methods: Study population consisted of 52 asymptomatic HIV+ subjects with low cardiovascular risk, defined as: Framingham risk score < 10, absence of metabolic syndrome, Body Mass Index < 25, negative exercise electrocardiogram. All patients were studied with a 64-slice computed tomography scanner. Student's T test, Fisher exact test and Pearson's correlation test were used for statistical analysis.

Results: Fifty-two subjects (84.6% males, mean age 46.9 + 7.9 years) were studied. Eighty-two percent of them had been on HAART for 8.63 + 5.62 years; 73.1% had HIV-1 RNA < 50 copies/ml; mean CD4 cell count was 500 + 242 cells/ μ l. Overall, MDCT showed coronary stenosis in 26/52 (50%) subjects. Stenosis was classified as mild in 14, moderate in 5 and severe (> 70%) in 5 (9.6% of the whole population). These latter subjects undertook invasive coronary angiography, which fully confirmed MDCT findings in all of them. The two groups, with or without MDCT abnormalities, were no different for any of the explored demographic, clinical and viroimmunologic variables.

Conclusions: In a population carefully selected for a low cardiovascular risk, MDCT revealed an unexpectedly high rate and severity of coronary stenosis. Intensified screening programs for CHD should probably be offered to all HIV+ subjects.



.....ALCUNI ESEMPI.....

ANAL HPV INFECTION DIAGNOSIS: PCR OR CYTOLOGY?

Marileda Indinnimeo MD PhD¹, Gabriella d'Ettorre MD PhD², Annalisa Fiore MD¹, Giancarlo Ceccarelli MD PhD², Antonio Ciardi MD³, Anna Marta Degener MD PhD⁴, Cosima Maria Moschella MD¹, Luciano Izzo MD¹, Guido Antonelli MD PhD⁴, Vincenzo Vullo MD PhD².

1 Department of Surgery "P. Valdoni". University of Rome "Sapienza"

2 Department of Tropical and Infectious Diseases. University of Rome "Sapienza"

3 Department of Pathology. University of Rome "Sapienza"

4 Department of Virology. University of Rome "Sapienza"

Abstract

Objectives: to investigate the relationship between patients with promiscuous behaviour HIV positive and negative and anal HPV infection. 56 patients HIV-infected and 49 HIV negative but with sexual promiscuous behaviour were enrolled. We performed cytologic exam, PCR with identification of oncogenic strains. We evaluated the immunologic status of HIV infected patients.

Methods: We used Pap-smear for cytologic exam and PCR for HPV-DNA detection.

The 2001 Bethesda System terminology was used for cytologic exam.

Results: PCR positivity for HPV-DNA was higher in the group of HIV infected patients than in the group of controls with a statistically significant difference. On the contrary we did not find any statistically difference by cytologic exam. Oncogenic strains was equally distributed in the two groups.

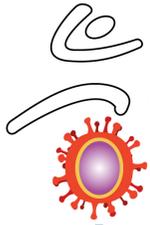
Conclusions: our results indicate the importance to use cytologic exam for anal HPV screening in the population at high risk of sexually transmitted disease and HPV-DNA PCR can be used only as adjunct test.

High Resolution Anoscopy



IN PRESS



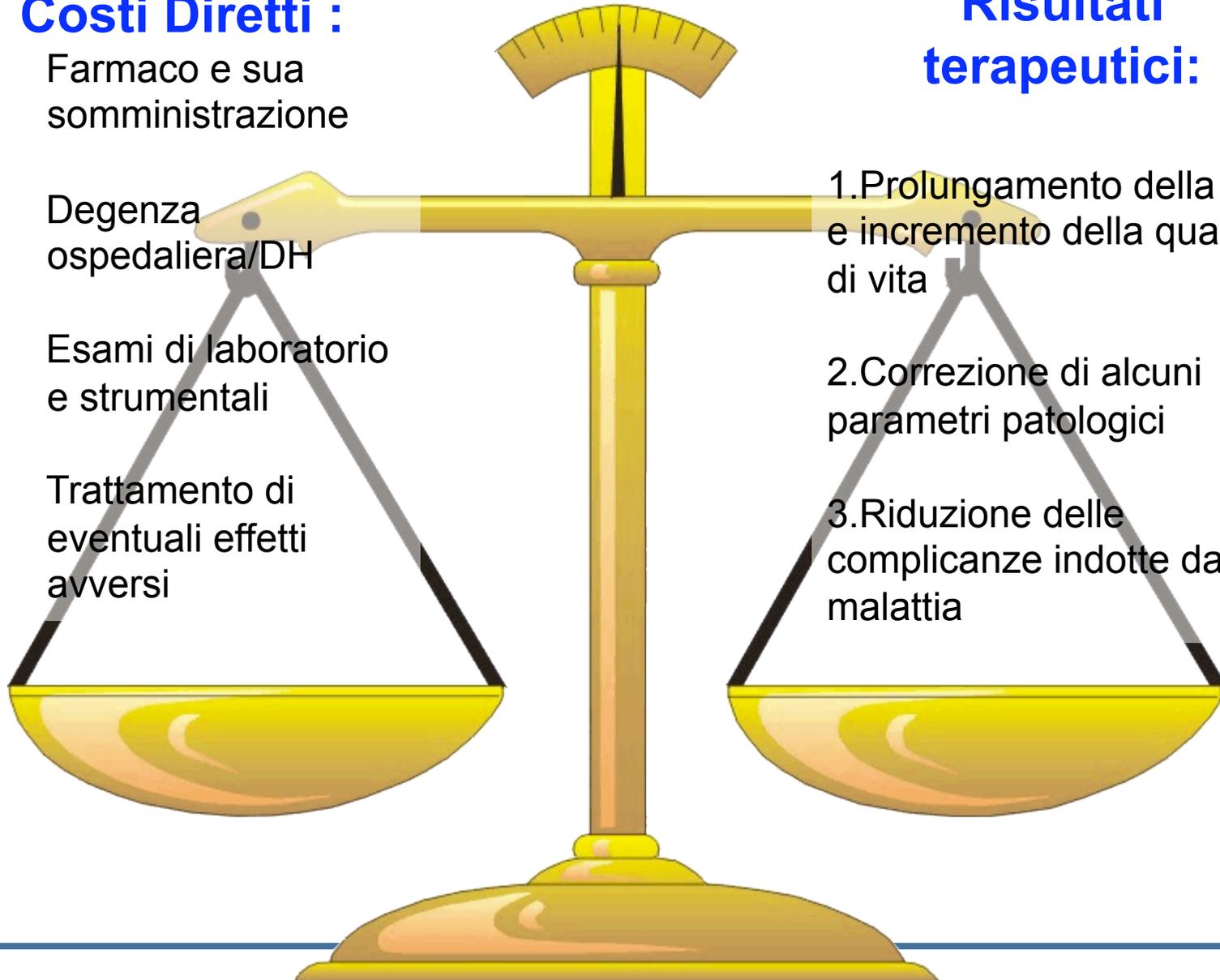


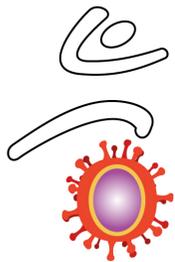
Costi Diretti :

1. Farmaco e sua somministrazione
2. Degenza ospedaliera/DH
3. Esami di laboratorio e strumentali
4. Trattamento di eventuali effetti avversi

Risultati terapeutici:

1. Prolungamento della vita e incremento della qualità di vita
2. Correzione di alcuni parametri patologici
3. Riduzione delle complicanze indotte dalla malattia





**RISORSE
ECONOMICHE
DISPONIBILI**



**ULTRA
SPECIALIZZAZIONE DEI
CENTRI CLINICI**



**CAPACITÀ DEI
CENTRI DI CREARE
UNA "RETE"
CLINICA DI
GESTIONE DEL
PAZIENTE**



**APPLICABILITÀ DELLE
LINEE GUIDA ALLA
CLINICA**

CONCLUSIONI

1. **Il paziente HIV positivo ha diritto all'accesso a cure specialistiche.**
2. **È disponibile sul territorio una rete di centri di diversi livelli di specializzazione che permettono di affrontare i diversi gradi di complessità della malattia.**
3. **Il costo di gestione del paziente HIV positivo è determinato dalla spesa legata ai farmaci e dalla gestione delle comorbidità.**
4. **La prevenzione delle comorbidità può rappresentare una risorsa utile nell'abbattimento dei costi.**

