

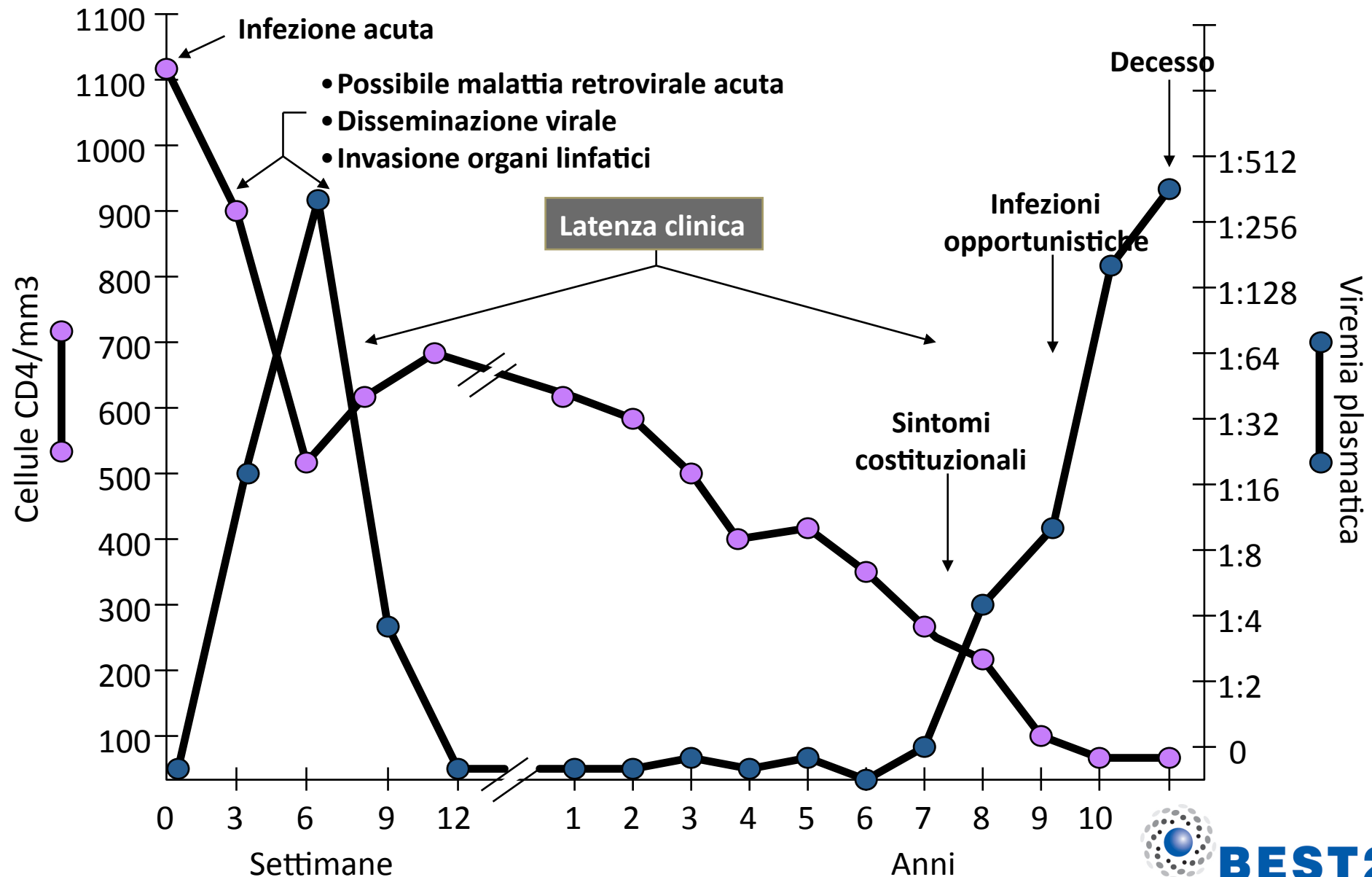
VALUTAZIONE E PREPARAZIONE DEL PAZIENTE PER L'INIZIO DELLA TERAPIA

Andrea Antinori

Dipartimento Clinico, INMI L Spallanzani, IRCCS, Roma

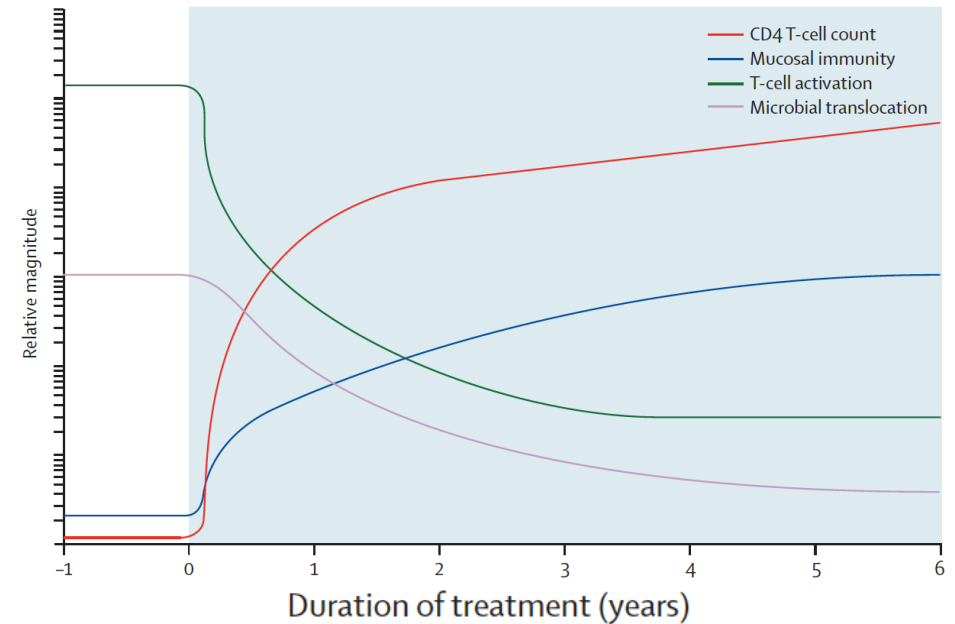
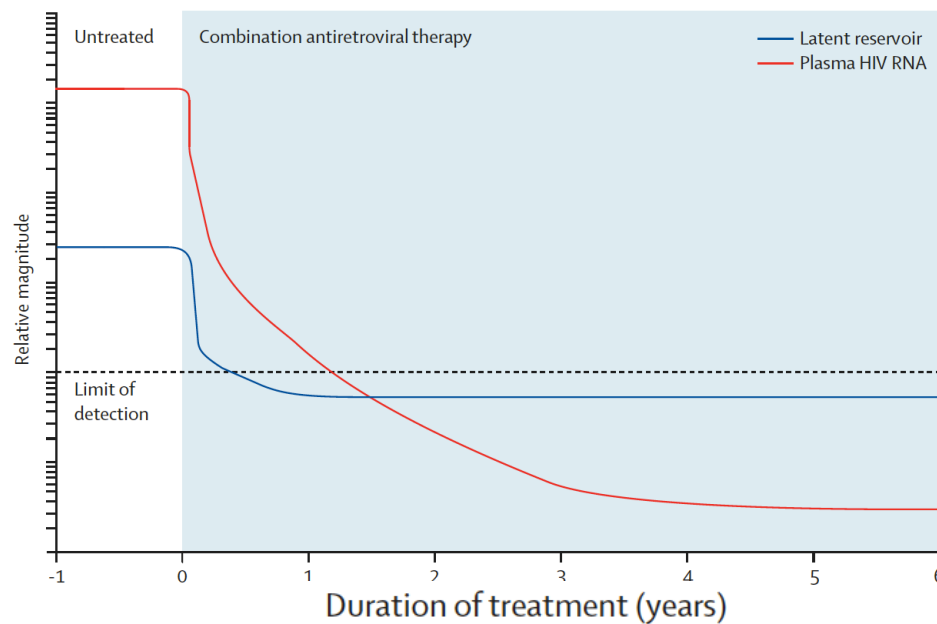
18 Marzo 2011

Storia naturale dell'infezione da HIV in assenza di terapia



Pantaleo et al, NEJM, 1993

Modello attuale di risposta viro-immunologica alla terapia antiretrovirale combinata



Volberding P & Deeks S, Lancet, 2010

Tempi e esami di monitoraggio di laboratorio prima e dopo l'inizio della terapia antiretrovirale

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

January 10, 2011

	Entry into care	Follow-up before ART	ART initiation or modification ¹	2–8 weeks post-ART initiation or modification	Every 3–6 months	Every 6 months	Every 12 months	Treatment failure	Clinically indicated
CD4 count	✓	every 3–6 months	✓		✓	In clinically stable patients with suppressed viral load, CD4 count can be monitored every 6–12 months (see text)		✓	✓
Viral load	✓	every 3–6 months	✓	✓ ²	✓ ³			✓	✓
Resistance testing	✓		✓ ⁴					✓	✓
HLA-B*5701 testing			if considering ABC						
Tropism testing			if considering a CCR5 antagonist					if considering a CCR5 antagonist or for failure of CCR5 antagonist-based regimen	✓
Hepatitis B serology ⁵	✓		may repeat if HBsAg (-) and HBsAb (-) at baseline						✓
Basic chemistry ⁶	✓	every 6–12 months	✓	✓	✓				✓
ALT, AST, T. bilirubin	✓	every 6–12 months	✓	✓	✓				✓
CBC with differential	✓	every 3–6 months	✓	if on ZDV	✓				✓
Fasting lipid profile	✓	if normal, annually	✓	consider 4–8 weeks after starting new ART		if abnormal at last measurement	if normal at last measurement		✓
Fasting glucose	✓	if normal, annually	✓		if abnormal at last measurement	if normal at last measurement			✓
Urinalysis ⁷	✓		✓			if on TDF ⁸	✓		✓
Pregnancy test			if starting EFV						✓

¹ARV modification may be done for treatment failure, adverse effects, or simplification.

²If HIV RNA is detectable at 2–8 weeks, repeat every 4–8 weeks until suppression to ≤ 200 copies/mL, then every 3–6 months.

³For adherent patients with suppressed viral load and stable clinical and immunologic status for >2 –3 years, some experts may extend the interval for HIV RNA monitoring to every 6 months.

⁴For ART-naïve patients, if resistance testing was performed at entry into care, repeat testing is optional; for patients with viral suppression who are switching therapy for toxicity or convenience, resistance testing will not be possible and therefore is not necessary.

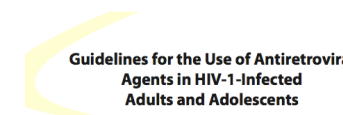
⁵If HBsAg is positive at baseline or prior to initiation of ART, TDF + (FTC or 3TC) should be used as part of ARV regimen to treat both HBV and HIV infections. If HBsAg and HBsAb are negative at baseline, hepatitis B vaccine series should be administered.

⁶Serum Na, K, HCO₃, Cl, BUN, creatinine, glucose (preferably fasting); some experts suggest monitoring phosphorus while on TDF; determination of renal function should include estimation of creatinine clearance using Cockcroft-Gault equation or estimation of glomerular filtration rate based on MDRD equation.

⁷For patients with renal disease, consult “Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America” [1].

⁸More frequent monitoring may be indicated for patients with increased risk of renal insufficiency, such as patients with diabetes, hypertension, etc.

CD4, inizio terapia e monitoraggio della risposta terapeutica



January 10, 2011

- **Uso della conta di CD4 per la valutazione iniziale.** La conta di CD4 è uno dei più importanti fattori nella decisione di iniziare il trattamento antiretrovirale (ARV) e/o la profilassi delle infezioni opportunistiche. Tutti i pazienti devono effettuare una conta dei CD4 alla presa in cura **(AI)**.
- **Uso della conta dei CD4 per il monitoraggio della risposta terapeutica.** Un'adeguata risposta di CD4 nella maggior parte dei pazienti in terapia è definita come un incremento della conta di CD4 in un intervallo di 50-150 cellule/anno, generalmente con una risposta più marcata nei primi 3 mesi. Un incremento successivo, in pazienti con buon controllo virologico, corrisponde ad un incremento medio di 50-100 cellule/anno negli anni successivi fino al raggiungimento dello *steady state*. Pazienti che iniziano la terapia ARV con bassi livelli di CD4 o in una età più avanzata possono presentare un incremento ridotto della conta cellulare nonostante la soppressione virologica.

Definizione di soppressione virale ottimale

- Una **soppressione virale ottimale** è generalmente definita come una **carica virale (viral load) persistentemente al di sotto dei limiti di rilevazione** (< 20-75 copie/mL, in base al test utilizzato).
- Comunque, **“blips” isolati** (ossia viral load transitoriamente rilevabile a bassi livelli, tipicamente < 400 copie/mL) non sono rari in pazienti trattati efficacemente, e **si ritiene che non rappresentino un segno di replicazione virale o che predicano un fallimento virologico.**

Positività di viral load a bassi livelli (tipicamente <200 copie/mL) sembrano essere più comuni con alcuni test rispetto ad altri, e non vi è al momento evidenza che pazienti con viral load < 200 quantificati mediante tali test siano più a rischio di fallimento virologico. Ai fini degli studi clinici, l'AIDS Clinical Trial Group (ACTG) attualmente definisce fallimento virologico un viral load confermato >200 copie/mL, che elimina la maggior parte dei casi di viremie apparenti causate da blips o variabilità del test. *Questa definizione può anche essere utile nella pratica clinica.*

Raccomandazioni sulla frequenza del monitoraggio di HIV-RNA

- **All'inizio o al cambio della terapia.** La viremia plasmatica di HIV deve essere misurata prima dell'inizio della terapia, e preferibilmente entro 2-4 settimane e non oltre 8 settimane dopo l'inizio del trattamento o una sua modifica **(BI)**. Misurazioni ripetute di HIV-RNA devono essere rilevate a intervalli di 4-8 settimane fino a quando la carica virale non sia scesa sotto il limite di rilevazione **(BIII)**.
- **Nei pazienti che hanno una soppressione virale,** ma in quelli in cui la terapia è stata modificata per tossicità o semplificazione. Le misurazioni del viral load devono essere rilevate entro 2-8 settimane dopo il cambio di terapia. Lo scopo della misurazione del viral load in questa fase è quello di confermare la potenza del nuovo regime. **(BIII)**.
- **In pazienti in trattamento ARV stabile.** Il viral load deve essere ripetuto ad intervalli di 3-4 mesi o quando clinicamente indicato **(BII)**. Per alcuni clinici questo intervallo può essere esteso a 6 mesi, in pazienti aderenti con carica virale stabilmente soppressa da >2-3 anni e condizioni cliniche e immunologiche stabili **(BIII)**.

Quando utilizzare il test di resistenza di HIV

	IAS-USA^[1]	DHHS^[2]	European^[3]
Primaria/acuta	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato
Profilassi post-esposizione	--	--	Raccomandato
Infezione cronica ART-naïve	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato
Fallimento	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato
Gravidanza	Raccomandato	Raccomandato	Raccomandato
Infezione pediatrica	--	Raccomandato	Raccomandato

*Test source patient especially if treated with antiretroviral drugs.

1. Hirsch MS, et al. Clin Infect Dis. 2008;47:266-285. 2. DHHS guidelines. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed January 11, 2011. 3. EACS Guidelines Version 3. Available at: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>. Accessed October 24, 2008.

CDC Survey: HIV farmaco-resistente tra i pazienti con nuova diagnosi

	Prevalence of Drug Resistance, %				
	1998 ^[1] (n = 257)	1999 ^[1] (n = 239)	2000 ^[1] (n = 299)	2003-2004 ^[2] (n = 633)	2003-2006 ^[3] (n = 3130)
Any drug	5.5	8.8	10.7	14.5	10.4
NRTI	5.1	7.1	7.7	7.1	3.6
NNRTI	0.4	2.1	1.7	8.4	6.9
PI	0	0.8	3.0	2.8	2.4
≥ 2 drug classes	0	1.3	1.3	3.1	1.9

1. Bennett D, et al. CROI 2002. Abstract 372. 2. Bennett D, et al. CROI 2005. Abstract 674.
3. Wheeler W, et al. CROI 2007. Abstract 648.

La resistenza di HIV all'inizio della terapia aumenta il rischio di fallimento virologico (VF)

- Studio internazionale prospettico su 571 pazienti ART-naïve
- 96% (546/571) avevano un test di resistenza al baseline
- 16% (90/546) mostravano una resistenza al baseline a NRTI e/o NNRTI

Mutation at BL	n	Incidence of VF, %	
		FTC/ddI/EFV	d4T/ddI/EFV
Wild type	456	4	10
K103N	14	43	71
Any NNRTI	56	14	33
NRTI	42	12	29
Any	90	10	30

Test di resistenza di HIV

- Test genotipico:
 - Rapido (da 1 a 2 settimane)
 - Cost-effective
- Test fenotipico:
 - Da 3 a 4 settimane
 - Più costoso del test genotipico
 - Può essere meno sensibile del test genotipico nel rilevare una miscela di sottopopolazioni virali sensibili (WT) e resistenti

Raccomandazioni per il test di resistenza

Contesto clinico/raccomandazione	Razionale
Un test di farmaco-resistenza è raccomandato al momento dell'ingresso del paziente in terapia, indipendentemente dal fatto che la terapia sia iniziata immediatamente o differita (AIII). Un test genotipico è generalmente preferito (AIII). Se la terapia è differita, la ripetizione del test di resistenza deve essere considerata prima dell'inizio della ART (CIII). Un test genotipico è generalmente preferito (AIII). Se integrase strand transfer inhibitor (INSTI) è considerato in un paziente ART-naive e la resistenza ad INSTI è considerata, il medico può integrare il test di resistenza con un test specifico di resistenza a INSTI (CIII).	Una resistenza trasmessa di HIV ad almeno un farmaco trasmessa è vista nel 6-16% dei pazienti, e una risposta virologica subottimale può essere osservata in pazienti con mutazioni associate a resistenza (RAM) al basale. Alcune RAM possono rimanere rilevabili per anni. La ripetizione del test prima dell'inizio della ART deve essere considerata poiché il paziente può aver acquisito un virus resistente. Il test genotipico è preferibile al test fenotipico per i costi minori, il più rapido tempo di esecuzione, e la maggiore sensibilità nel rilevare miscele di virus WT e resistente. Il test genotipico standard rileva unicamente mutazioni nei geni della RT e della proteasi.

Test di tropismo virale nei pazienti HIV naive

- Un test di tropismo è raccomandato prima dell'uso di maraviroc (MVC).
- MVC non è approvato per l'impiego in prima linea
- Il tropismo virale può modificarsi nel tempo, per cui il test deve essere effettuato immediatamente prima dell'uso di MVC.
- Il test fenotipico di tropismo virale richiede valori di HIV-1 RNA > 1000 copie/mL.

Test di tropismo virale

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

January 10, 2011

Il test di tropismo co-recettoriale deve essere effettuato:

- ✓ Nel caso venga considerato l'impiego di un farmaco antagonista del CCR5 (AI);
- ✓ Nei pazienti che presentano un fallimento virologico agli antagonisti del CCR5 (CIII).
- ✓ Potenzialmente, come valutazione prognostica prima dell'inizio della ART, nel caso un antagonista del CCR5 sia richiesto successivamente (es. cambio di terapia per tossicità). Al momento, tuttavia, non esistono dati sufficienti a supportare questo tipo di utilizzo ^[1].



In collaborazione con



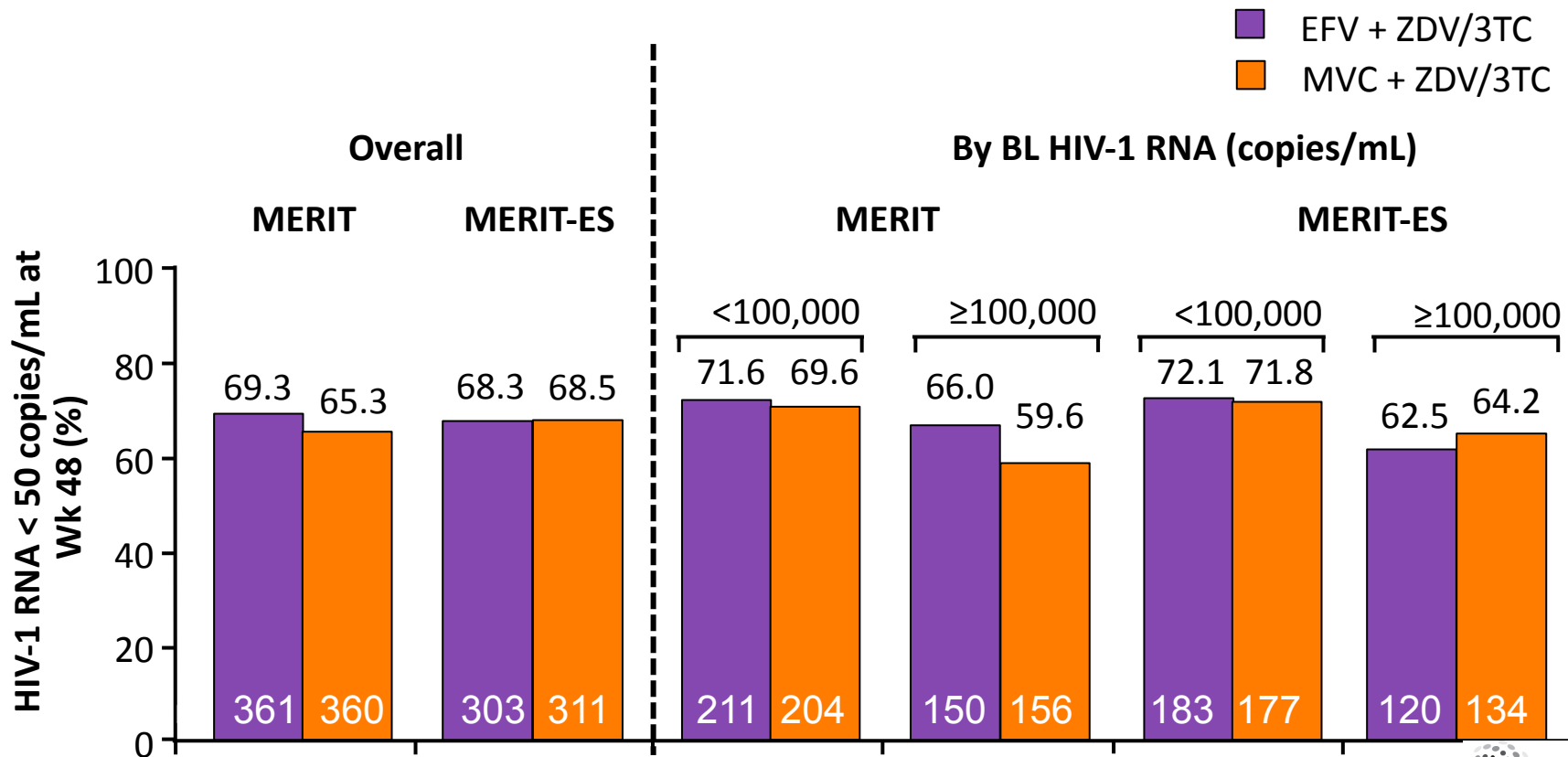
Ministero della Salute

Al momento è raccomandato un test per la determinazione del tropismo corecettoriale ogni qualvolta venga preso in considerazione l'uso di un antagonista al CCR5 [AI]. Inoltre, il test per il tropismo è consigliato per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5 [AII] ^[2].

1. DHHS guidelines. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed January 10, 2011.
2. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

MERIT: Nuova analisi della efficacia virologica con il test di tropismo *enhanced*

- Analisi primaria originale: MRV non non-inferiore ad EFV.
- Il test di tropismo virale con assay enhanced ha consentito una riclassificazione del 15% dei pazienti da R5 a D/M allo screening. I criteri di non-inferiorità (proporzione di HIV-1 RNA <50 copies/mL) sono stati raggiunti quando i pazienti con virus D/M sono stati esclusi.



MERIT-ES was a post hoc reanalysis excluding patients with non-R5 virus at screening

Cooper D et al., *J Infect Dis* 2010, 201:803–13.

Il tropismo di HIV influenza la progressione clinica, ma non la risposta alla terapia ARV

- Pazienti naive (N = 422) con determinazione del tropismo virale: R5, n = 326; X4 or D/M, n = 76.
- La conta di linfociti CD4+ diminuiva prima della terapia a 12 mesi in modo significativamente superiore in pazienti con virus X4 or D/M virus ($P = .026$).
- Dopo l'inizio della ART (terapia antiretrovirale), il tempo per la soppressione virologica e la proporzione di soggetti che raggiungono una soppressione virologica è simile tra i due gruppi a 6, 12, 24 mesi.
- Eventi clinici si sono verificati in 23/326 pazienti R5 e in 17/76 pazienti X4 or D/M (RR, 2.56; 95% CI, 1.37-4.76, $P = .003$).

Test di tropismo co-recettoriale: Test fenotipico o genotipico? Posizione DHHS ^[1]

- Il test genotipico di tropismo virale è basato sulla sequenza V3 di HIV-1 *env*. Una varietà di algoritmi e programmi bio-informatici possono essere utilizzati per predire l'impiego del co-recettore.
- Quando comparato al test fenotipico, il **test genotipico** mostra elevata specificità (~90%), ma solo una modesta sensibilità (~50%–70%) nel rilevare la presenza di un virus CXCR4-tropico. Quindi **questo test potrebbe non essere sufficientemente robusto ad escludere completamente la presenza di una variante X4 o D/M**.
- Studi recenti in cui il genotipo del V3 è stato impiegato nello screening di clinical trial con MRV suggeriscono che il genotipo ha una performance comparabile al test fenotipico nel predire la risposta a MRV. Sulla base di questi dati, considerata l'accessibilità e i costi, le Linee-guida Europee preferiscono il test genotipico per la rilevazione dell'impiego del co-recettore.
- Un caveat importante a questi risultati è che la maggioranza dei pazienti in trattamento con maraviroc hanno ricevuto un test fenotipico (*Trofile*). E' da rilevare inoltre che, al momento, il test genotipico non è routinariamente disponibile in laboratori clinici in USA.
- Per tali motivi **il Panel raccomanda che negli USA per il test di tropismo co-recettoriale sia impiegato il test fenotipico**.

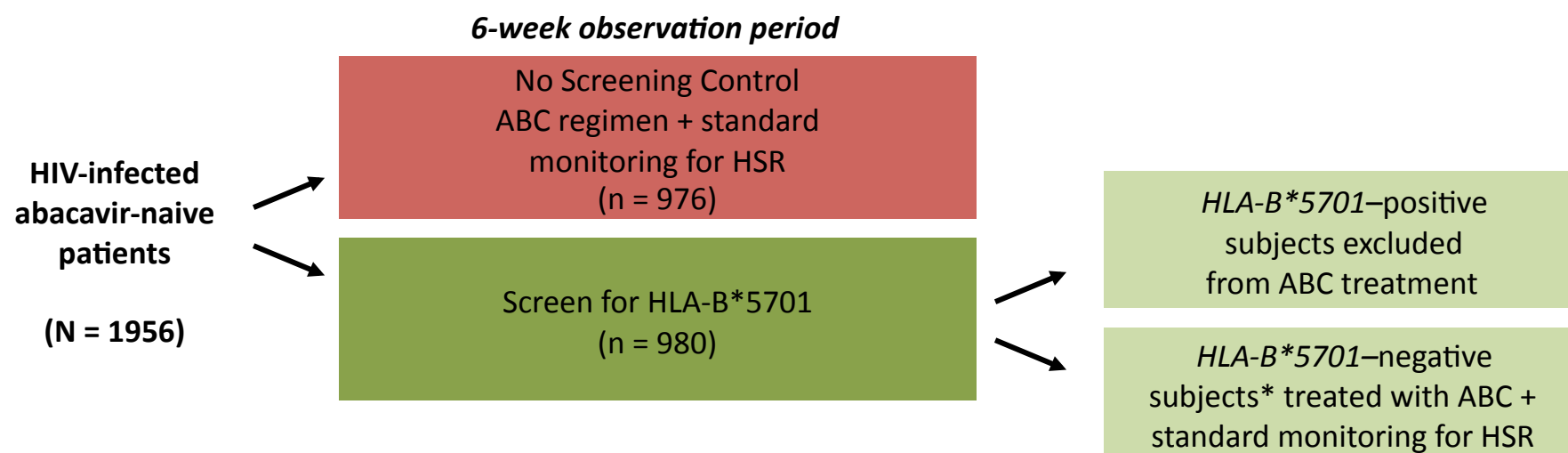
1. DHHS guidelines. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed January 10, 2011.

*HLA*B-5701* Screening

- Raccomandato in tutti i pazienti in cui il trattamento con abacavir è considerato ^[1,2]
 - I pazienti positivi al test non devono assumere abacavir
 - Un test positivo deve essere annotato nella cartella clinica come allergia ad ABC
- Se *HLA*B-5701* screening non è disponibile:
 - ABC può essere impiegato solo in pazienti HLA-B*5701 negativi (screening raccomandato [AI]) e la sorveglianza clinica di HSR (reazione di ipersensibilità) deve essere mantenuta anche in tali soggetti^[3]
 - Rimane ragionevole iniziare ABC, con adeguato counselling clinico e monitoraggio di eventuali segni di HSR (CIII)^[1]

1. DHHS guidelines. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed January 10, 2011. 2. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2010;304:321-333. 3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

PREDICT-1: lo screening dell'allele *HLA-B*5701* riduce il rischio di HSR



*Physicians not informed of screening status.

Incidence of ABC HSR	Screened for HLA-B*5701, % (n/N)	Not Screened, % (n/N)	OR (95% CI)	P Value
Clinically suspected	3.4 (27/803)	7.8 (66/847)	0.40 (0.25-0.62)	< .001
Skin patch test positive	0 (0/802)	2.7 (23/842)	0.03 (0-0.18)	< .001

Mallal S, et al. N Engl J Med. 2008;358:568-579.

Principi di utilizzo del test genetico per l'allele HLA-B*5701: Linee Guida italiane ^[1]

- Fortemente raccomandato prima di iniziare una terapia antiretrovirale contenente ABC [AI].
- Nei pazienti negativi è comunque consigliabile il monitoraggio clinico nelle prime 6 settimane in quanto la possibilità di una forma di HSR da ABC non è totalmente escludibile [CIII].
- E' altresì consigliabile l'esecuzione del test per tutti i nuovi riscontri di infezione al fine di registrare il dato nelle cartelle cliniche dei pazienti [CIII].

1. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

Altri test raccomandati prima dell'inizio della terapia nel paziente HIV

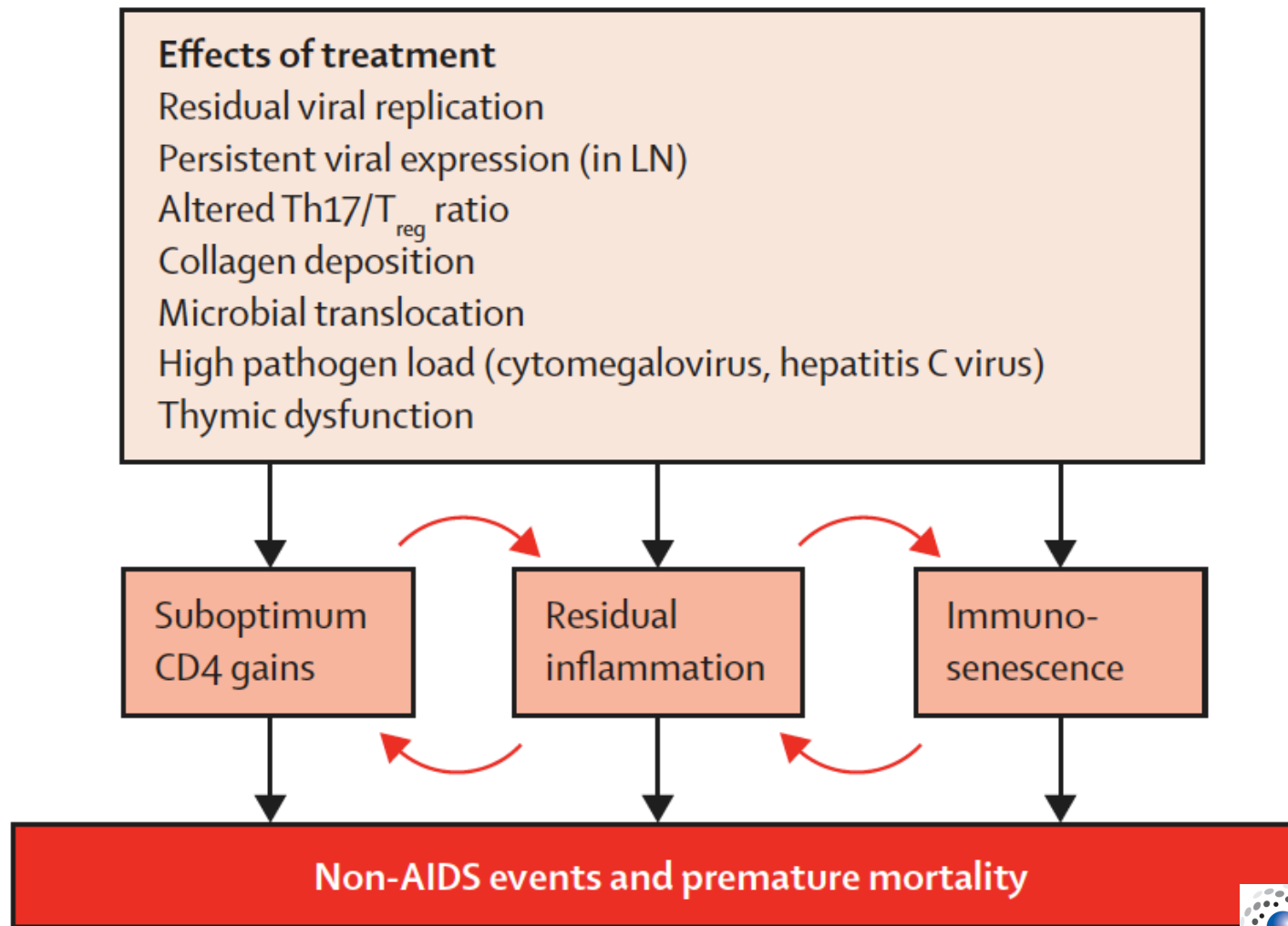
- Conta ematologica completa
- Profilo emato-chimico
- Enzimi epatici (ALT, AST, gGT)
- Bilirubina
- Urea, Creatinina
- Analisi delle urine
- Glicemia a digiuno
- Profilo lipidico a digiuno (Col. Tot., Col. LDL, Col. HDL, TG)
- Screening per
 - Sifilide
 - Tubercolosi
 - *Toxoplasma gondii*
 - Epatite A, B, C
 - PAP test (donne)
 - Test di gravidanza (donne)

DHHS guidelines. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed January 01, 2011.

Fattori correlati al paziente/comorbidità che influenzano il tempo di inizio della ART

- Determinate condizioni favorevoli l'inizio indipendentemente dalla conta di cellule CD4
 - Storia di malattia AIDS-definente
 - Determinate I.O. acute
 - Gravidanza
 - Nefropatia HIV-associata (HIVAN)
 - Co-infezione da HBV quando il trattamento di HBV è indicato
 - Declino di cellule CD4 >100 cell/mm³ per anno
 - HIV-1 RNA $> 100,000$ copie/mL
- Altri potenziali motivi di inizio precoce della terapia
 - Ridotto tasso di trasmissione nelle coppie siero-discordanti
 - Riduzione della prevalenza di HIV nella popolazione

Possibile patogenesi della morbosità e mortalità non-AIDS correlata in corso di terapia ARV



Principali fattori di rischio per le patologie non infettive associate all'infezione da HIV

Linee-guida Italiane, 2010

	CUORE	RENE	OSSO	FEGATO	NEOPLASIE	LIPODISTROFIA
Età	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sesso	✓		✓	✓		✓
Diabete	✓	✓	✓	✓		✓
Ipertensione	✓	✓				
Dislipidemia	✓	✓	✓	✓		✓
Familiarità	✓	✓	✓		✓	
Circonferenza Vita	✓			✓		✓
VitD/PTH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fumo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CD4				✓	✓	✓
HIV VL	✓	✓				
ARV	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV - Anamnesi

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP SENZA CART	COMMENTI
Anamnesi	Patologie non infettive pregresse e presenti.	+	+			Valutazione da ripetere in caso di trasferimento del paziente ad altro centro di cura
	Familiarità (es. per malattia cardiovascolare precoce: si intendono eventi cardiovascolari, diabete, ipertensione, insufficienza renale cronica)	+	+			Malattia cardiovascolare precoce – eventi cardiovascolari in parenti di primo grado: uomini <55 anni, donne <65 anni
	Terapie farmacologiche concomitanti	+	+	ad ogni visita	ad ogni visita	
	Stile di vita attuale: - consumo di alcol (il danno tossico di alcol si esprime per un introito maggiore di 30 grammi al giorno nel maschio e 20 grammi nella femmina) - fumo - dieta - attività fisica	+	+	ogni 6-12 mesi	una volta all'anno	È consigliabile affrontare più frequentemente con il paziente l'argomento "stile di vita e cattive abitudini per la salute"

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV – Malattia Cardiovascolare, Ipertensione, Dislipidemia, Diabete



In collaborazione con



Ministero della Salute

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP SENZA CART	COMMENTI
Malattia cardiovascolare	Valutazione del rischio globale	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	Attraverso l'utilizzo di algoritmi quali <i>Framingham</i> (http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiiii/CALCULATOR.asp?usertype=prof), PROCAM (http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html), <i>Raynolds</i> (http://www.reynoldsriskscore.org), SHAPE (http://www.shapesociety.org/your_levels_of_risk/) e attraverso la valutazione clinica individualizzata
	ECG	+				
Ipertensione	Pressione sanguigna	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
Dislipidemia	CT, c-HDL, c-LDL, TG	+	+	una volta all'anno		
Diabete mellito	Glucosio serico	+	+	ogni 6-12 mesi		Prendere in considerazione test da carico orale di glucosio se i valori di glicemia a digiuno si attestano ripetutamente su 110-125 mg/dl



BEST2

Better Equipped for Starting Treatment Programme

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV – Malattia renale

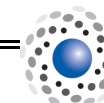


In collaborazione con



Ministero della Salute

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP SENZA CART	COMMENTI
Malattia renale	Valutazione del rischio	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
	eGFR stimata possibilmente con formula CKD-EPI o in alternativa MDRD o <i>Cockcroft-Gault</i>	+	+	ogni 3-6 mesi	ogni 6-12 mesi	I controlli dovrebbero aumentare di frequenza in presenza di fattori di rischio per insufficienza renale cronica e/o prima e durante l'eventuale trattamento con farmaci nefrotossici
	Analisi delle urine per e proteinuria fosforemia plasmatica	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	Ogni 6 mesi con eGFR stimata <60 ml/min; con proteinuria ≥ 1+ e/o eGFR stimata <60 ml/min, effettuare proteine/creatinina nelle urine. Nei pazienti che iniziano un regime contenente tenofovir la valutazione iniziale, comprendente fosfatemia sierica va eseguita dopo 2-4 sett e ogni 3-6 mesi successivamente.



BEST2

Better Equipped for Starting Treatment Programme

Screening per patologie non infettive associate all'infezione da HIV – Malattia ossea



In collaborazione con



Ministero della Salute

	VALUTAZIONE	ALLA DIAGNOSI DI HIV	PRIMA DI INIZIARE LA CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP CON CART	FREQUENZA DEL FOLLOW-UP SENZA CART	COMMENTI
Malattia ossea	Misurazione dell'altezza	+	+	ogni 2 anni	ogni 2 anni	In caso di calo staturale oltre 3 cm è indicata l'esecuzione della morfometria vertebrale sul rachide dorsale [AII] [56, 79]
	Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
	Stima del rischio di frattura nei soggetti di età >40 anni con FRAX®	+	+	una volta all'anno	una volta all'anno	
	Dosaggio Vitamina D	+		due volte l'anno	due volte l'anno	Da eseguirsi preferenzialmente in autunno e primavera, non necessaria se si esegue supplementazione nutrizionale [AII] [76-78]
	Esami del metabolismo minerale osseo (almeno 1 marker di riassorbimento e 1 marker di deposito) e PTH	+		Ogni anno	Ogni anno	[AII] [74, 75]
	DEXA (con valutazione MOC) della colonna lombare e del collo femorale o esami surrogati di densitometria		+	ogni 2 anni	ogni 2 anni	La DEXA è indicata quando sono presenti oltre ad HIV, almeno 2 dei seguenti fattori di rischio: ipogonadismo, familiarità per fratture, BMI < 19 kg/m ² , ipovitaminosi D, fumo, sedentarietà, pregresse fratture da trauma minimo, età avanzata, sesso femminile, menopausa e/o amenorrea, assunzione abituale di > 3 bicchieri/die di alcol, utilizzo di steroidi per via sistemica per > 3 mesi [BIII]. La DEXA ha in vantaggio di potere dare misurazioni antropometriche oggettive per la diagnosi di lipodistrofia [BIII]

Fattori di rischio e comorbidità associate a deficit cognitivi HIV-associati (HAND)

- **Fattori di rischio di HAND:**
 - Nadir di CD4+ < 200 cellule/ μ L;
 - Età superiore ai 50 anni;
 - Confezione con HCV, diabete o insulino-resistenza.
- **Condizioni/comorbidità di per sé associate a HAND (possono contribuire o sostenere totalmente il deficit cognitivo, e confondere la diagnosi):**
 - Depressione;
 - Disturbi d'ansia;
 - Psicosi e altre patologie psichiatriche;
 - Demenze vascolari e ischemiche;
 - Malattia di Alzheimer;
 - Infezioni opportunistiche o tumori del SNC o loro esiti;
 - Encefalopatie dismetaboliche;
 - Cirrosi epatica;
 - Coinfezione con HCV;
 - Uso attuale o anamnastico di stupefacenti (cocaina, metanfetamine, oppioidi);
 - Abuso di psicofarmaci;
 - Etilismo;
 - Pregresso trauma cranico commotivo.



In collaborazione con



Ministero della Salute

Algoritmo per la diagnosi, terapia e monitoraggio dei disturbi cognitivi HIV-correlati (HAND)



In collaborazione con

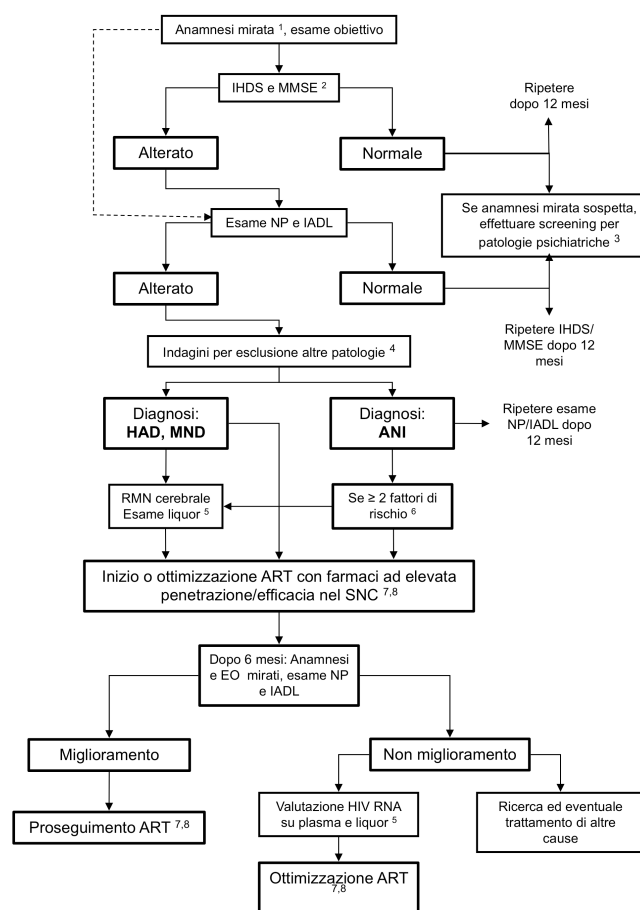


Ministero della Salute

Screening di HAND

Diagnosi e caratterizzazione di HAND

Trattamento e monitoraggio di HAND

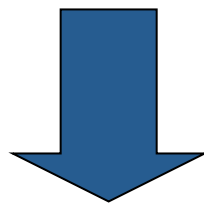


Definizioni di Aderenza

- La misura con cui un comportamento individuale (in termini di assumere una terapia, seguire una dieta, modificare abitudini o seguire le decisioni cliniche) coincide con la prescrizione medico-sanitaria (Haynes et al, 1979)
- La misura con cui il comportamento di un paziente corrisponde alle raccomandazioni terapeutiche del curante (Rand, 1993)

Cosa misurare?

La aderenza di un singolo paziente o gruppo è raramente un fenomeno “tutto-o-niente”



- **Difetto di assunzione di farmaci:** saltare le somministrazioni, mancato rispetto delle prescrizioni, interruzioni precoci.
- **Impropria assunzione di terapia:** intervallo temporale errato, dosi differenti da quelle prescritte, prescrizioni dietetiche non rispettate.

Non-aderenza nella malattia da HIV

- Aderenza alla terapia antiretrovirale è uno dei principali determinanti emergente e “tallone d’Achille” del successo terapeutico.
- Aderenza non come unico determinante del fallimento o successo alla ART. Altri fattori includono:
 - Differenze genetiche nel metabolismo farmacologico e nella risposta virologica;
 - Maggiore immunosoppressione;
 - Pre-esistente farmaco-resistenza;
 - Concomitante malattia sintomatica e infezioni opportunistiche.
- Aderenza alla ART quale uno dei pochi fattori potenzialmente modificabili nel determinare la prognosi nella popolazione HIV-positiva.

Conseguenza della non-aderenza nella malattia da HIV

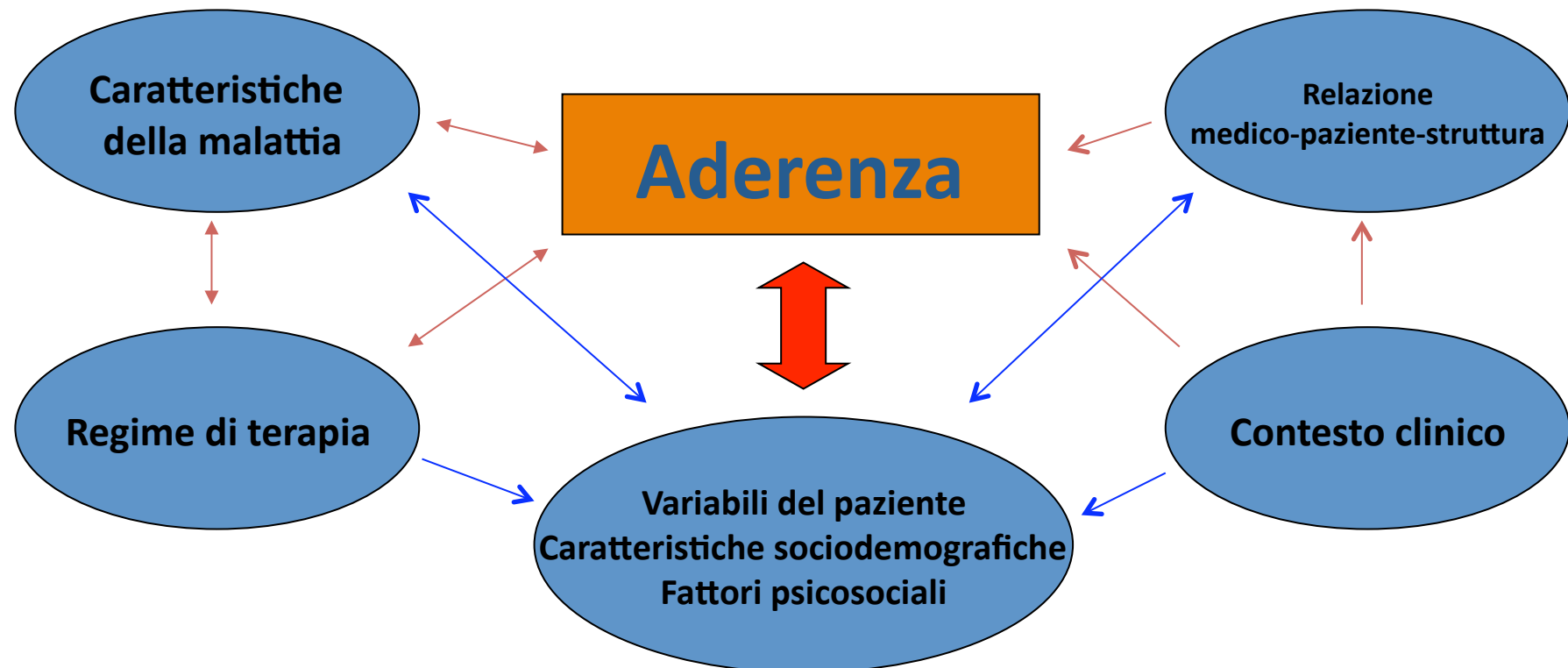
Prospettive individuali:

- Riduce il beneficio del trattamento;
- E' associata ad una prognosi sfavorevole.

Prospettive di Sanità Pubblica:

- Aumentata trasmissione di virus resistente;
- Può interferire con la valutazione di efficacia del trattamento.

Determinanti di aderenza alla cART



Adapted from Ickovics & Meisler. J Clin Epi 1997;50:385

Predittori di aderenza subottimale DDHS (2011)

- Basso livello di scolarità;
- Fattori legati all'invecchiamento (riduzione della visione, deterioramento cognitivo);
- Elementi psico-sociali (depressione, stato di senza fissa dimora, inadeguato supporto sociale, eventi esistenziali stressanti, demenza, psicosi);
- Esperienza attiva di abuso di sostanze (non storia di abuso pregresso), in particolare se il paziente ha avuto ricadute recenti;
- Difficoltà ad assumere farmaci (deglutizione, difficoltà nella schedula giornaliera);
- Regimi complessi (pill burden, frequenza dosi, prescrizioni dietetiche);
- Effetti indesiderati da farmaci;
- "Treatment fatigue" (stanchezza nell'assumere farmaci).

Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia ARV – DHHS (2011)

Strategies	Examples
Use a multidisciplinary team approach Provide an accessible, trusting health care team Establish a trusting relationship with the patient Establish readiness to start ART	• Nurses, social workers, pharmacists, and medication managers
Identify potential barriers to adherence prior to starting ART	• Psychosocial issues • Active substance abuse or at high risk of relapse • Low literacy level • Busy daily schedule and/or travel away from home • Lack of disclosure of HIV diagnosis • Skepticism about ART • Lack of prescription drug coverage
Provide resources for the patient	• Referrals for mental health and/or substance abuse treatment • Resources to obtain prescription drug coverage • Pillboxes
Involve the patient in antiretroviral (ARV) regimen selection	• For each option, review potential side effects, dosing frequency, pill burden, storage requirements, food requirements, and consequences of nonadherence
Assess adherence at every clinic visit	• Use a simple checklist the patient can complete in the waiting room • Have other members of the health care team also assess adherence • Ask the patient open-ended questions (e.g., <i>In the last 3 days, please tell me how you took your medicines.</i>)
Identify the type of nonadherence	• Failure to fill the prescription(s) • Failure to take the right dose(s) at the right time(s) • Nonadherence to food requirements
Identify reasons for nonadherence	• Adverse effects from medications • Complexity of regimen (pill burden, dosing frequency, etc.) • Difficulty swallowing large pills • Forgetfulness • Failure to understand dosing instructions • Inadequate understanding of drug resistance and its relationship to adherence • Pill fatigue • Other potential barriers (see list above)
Assess and simplify regimen, if possible	

Considerazioni conclusive

**Principi generali per la valutazione e preparazione del
paziente al momento dell'inizio della terapia
antiretrovirale - Linee Guida Italiane (2010)**



In collaborazione con



Ministero della Salute

Raccomandazioni [AIII]:

- Offrire al paziente un colloquio all'insegna della privacy;
- Garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto e alla risposta alle domande del paziente;
- Spiegare in dettaglio i motivi per i quali è opportuno e/o necessario iniziare la HAART;
- Discutere la tipologia della HAART scelta e le motivazioni che hanno portato a tale scelta.

A = fortemente raccomandato

III: Consenso degli esperti/rassegne/casistiche

Al fine di ottimizzare quanto raccomandato ai precedenti punti, si esorta il curante a:

- Spiegare i motivi per cui è opportuno iniziare una terapia di combinazione in quel “momento clinico” (per es.: mostrare, possibilmente in forma semplificata, qualche dato che possa far comprendere meglio la ragione per cui il curante ritiene utile l’inizio di un trattamento farmacologico);
- Fare comprendere il razionale delle terapie di combinazione (per es.: perché più farmaci associati? Che effetto hanno? Quali i benefici/conseguenze attese? Quali parametri ci indicheranno l’efficacia della terapia? Cosa “andremo a verificare” nel prossimo prelievo?);
- Spiegare e mostrare i principali esami diagnostici che guidano la valutazione clinica;
- Evidenziare i benefici derivanti dalla HAART, nonché i limiti, con particolare attenzione ai possibili effetti collaterali dei singoli farmaci e delle varie combinazioni;
- Precisare che la somministrazione di una HAART non preclude né controindica le possibilità di procreazione;

- Spiegare con chiarezza ed esemplificazioni:
 - Il significato e l'importanza dell'aderenza alla terapia in tutti i suoi aspetti (perché si consigliano certe modalità di assunzione? Perché è necessario fare attenzione al rapporto cronologico farmaci/cibo? Perché assumere sempre le dosi?);
 - Le conseguenze di una mancata aderenza (incompleta efficacia della cura; emergenza di mutazioni e resistenze ai farmaci assunti).
- Approfondire le conoscenze del paziente considerando:
 - L'ambiente e il contesto sociale in cui vive;
 - Il luogo ed il tipo di lavoro;
 - Le abitudini di vita e i ritmi delle varie attività quotidiane;
 - Le abitudini alimentari e voluttuarie, le terapie convenzionali e non convenzionali in corso, gli interessi ricreazionali;
 - La rete affettiva e relazionale su cui il paziente può contare;
 - Lo stato psico-fisico del paziente, facendo emergere eventuali comorbidità o componenti ansioso-depressive, eventualmente correlabili a esperienze passate, alla sieropositività o alla prospettiva di iniziare la terapia.

Esortazione finale

Perché consultate le Linee Guida Italiane sul sito del Ministero della Salute?

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf

L'obiettivo principale dell'opera *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché **fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti**, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

