

QUADERNO

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

IN^{N°}1 HIV

INFEZIONE DA HIV E PATOLOGIE CONCOMITANTI



A cura di
Marco Borderi
U.O. Malattie Infettive - Bologna

Infezione da HIV e patologie concomitanti

MARCO BORDERI

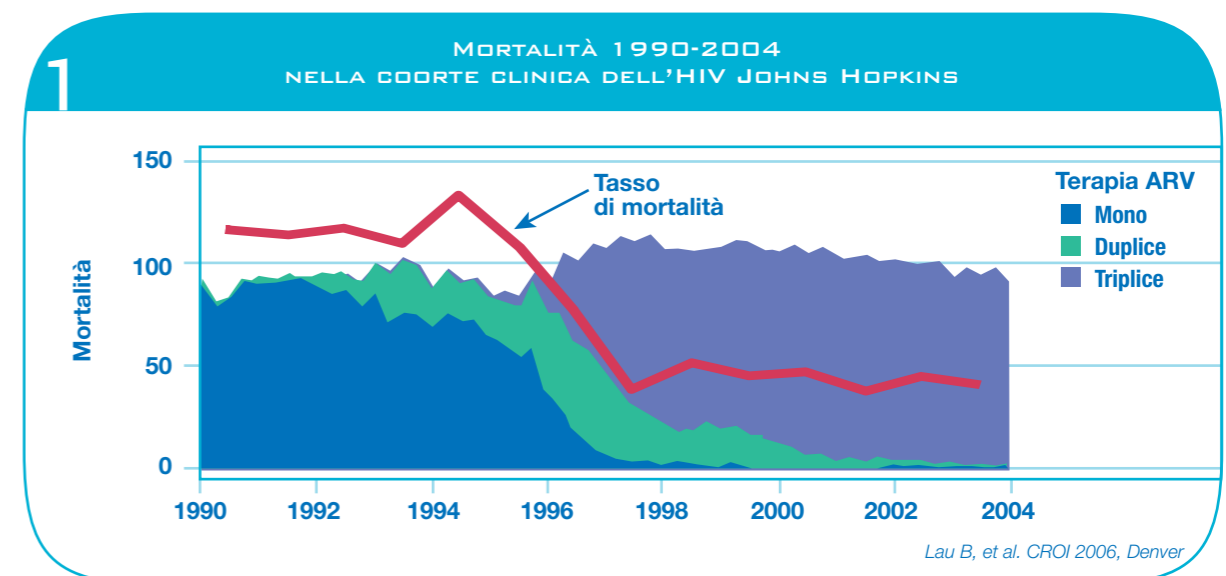
U.O. MALATTIE INFETTIVE - BOLOGNA

L'avvento della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) ha drammaticamente mutato la storia naturale dell'infezione da HIV nei Paesi occidentali, abbattendo drasticamente la mortalità e morbidità per AIDS.

Mentre prima del 1995-1996, infatti, l'infezione da HIV non era controllabile con le modestissime opzioni fornite dalle semplici mono o bi-terapie allora disponibili, e la prognosi era conseguentemente il più delle volte infausta, successivamente a quella data la sempre maggiore disponibilità di nuove molecole e nuove associazioni delle stesse ha permesso di invertire il *trend* epidemiologico precedente, a favore di una sempre migliore e più lunga sopravvivenza delle persone con infezione da HIV (figura 1).

Questo allungamento dell'aspettativa di vita media dei pazienti ha comportato l'aprirsi di nuovi e favorevoli scenari prima necessariamente preclusi ma, nel contempo, anche l'insorgenza di nuovi aspetti più com-

L'AVVENTO DELLA HAART HA FAVORITO UNA MIGLIORE E PIÙ LUNGA SOPRAVVIVENZA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV



plessi di cui inevitabilmente dover tener conto:

■ **l'adesione alla terapia:** poiché un farmaco, per poter essere realmente efficace, necessita di essere assunto tutti i giorni con regolarità, allungandosi il periodo della vita "in terapia", si è progressivamente cercato di ottenere regimi composti da un numero minore possibile di compresse, da assumere una o al massimo due volte al giorno, con le minori restrizioni alimentari e di refrigerazione possibili, e con la migliore tollerabilità a breve-medio termine;

■ **la farmacoresistenza:** la selezione di mutazioni conferenti resistenza agli antiretrovirali è un fenomeno frequente, per via di alcuni fattori quali l'elevato *turnover* virale, l'aumento della trasmissione di ceppi farmacoresistenti nei soggetti naïve, l'uso di terapie subottimali nel recente passato, l'adesione non adeguata a determinati regimi complessi. Questo, allungandosi progressivamente il periodo in cui assumere antiretrovirali, ha necessariamente comportato la ricerca di farmaci con caratteristiche di quoziente inibitorio e barriera genetica più elevati possibile;

■ **la tossicità a medio-lungo termine:** l'utilizzo di farmaci per molti anni ha comportato l'emergere di complicanze tardive dovute essenzialmente al nocimento costante e progressivo arrecato dalle alterazioni biochimiche secondarie all'uso protratto di determinati antiretrovirali o regimi nel tempo. Questo, sempre per via dell'allungamento del periodo di vita in cui assumere farmaci, ha conseguentemente comportato la ricerca di molecole sempre più sicure relativamente all'eventuale comparsa futura di danni riferibili a tossicità a medio-lungo termine;

IN CRESCITA LE PATOLOGIE A CARICO DI RE-NE, SCHELETRO, TESSUTO ADIPOSO E LIPIDI, GLUCIDI, SISTEMA VASCOLARE E FEGATO

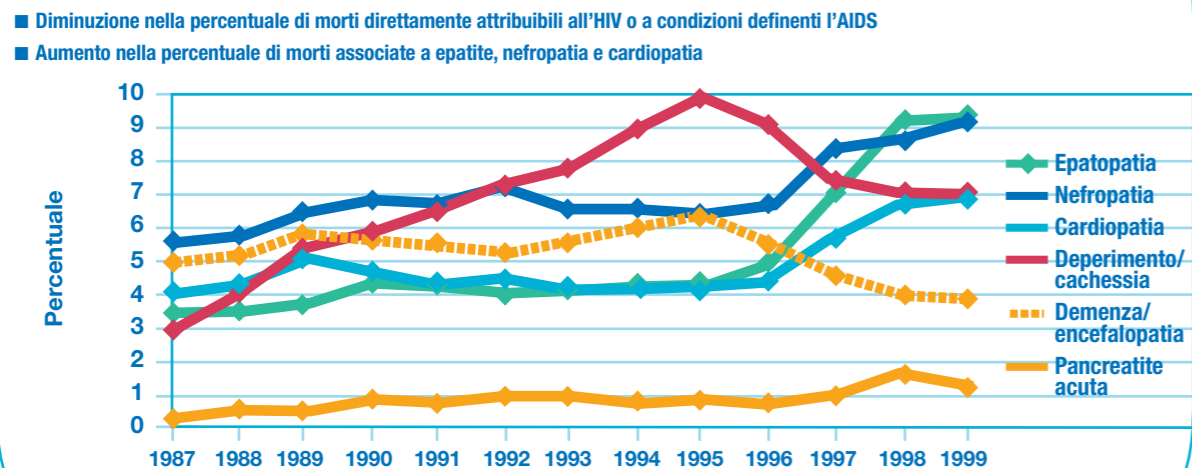
■ ma soprattutto, in maniera del tutto prevedibile e naturale, l'allungamento dell'aspettativa di vita media ha comportato la comparsa di tutte quelle **patologie tipiche dell'età pre-senile e senile**, prima per forza di cose non osservabili nei pazienti con infezione da HIV (figura 2).

PATOLOGIE DELL'INVECCHIAMENTO

Patologie a carico di rene, scheletro, tessuto adiposo e lipidi, glucidi, sistema cardiovascolare, e fegato hanno acquisito un'importanza viepiù crescente man mano che si riducevano le alterazioni cliniche correlate all'evoluzione dell'infezione da HIV verso l'AIDS conclamato.

2

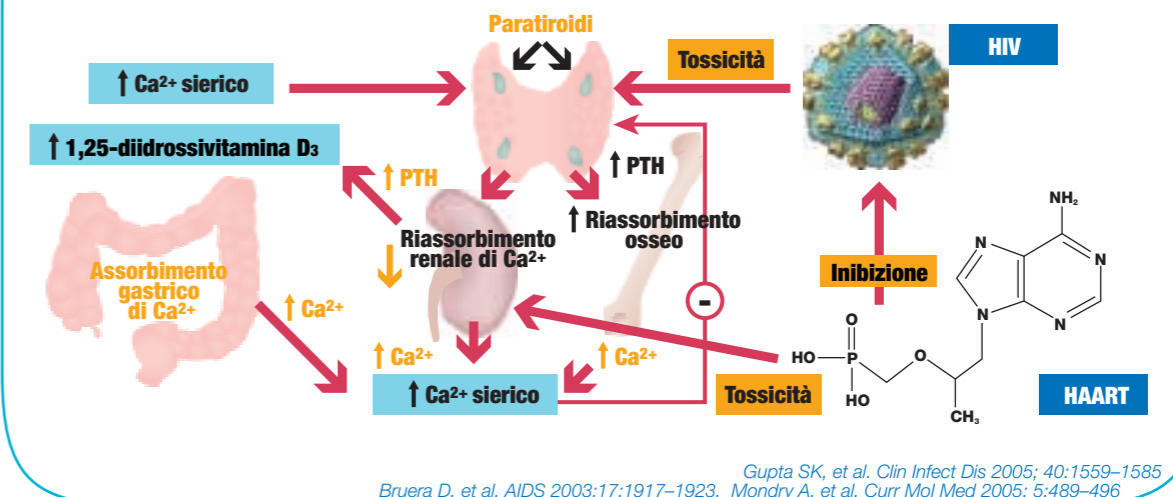
HIV/AIDS NEGLI STATI UNITI: TREND DELLE CAUSE DI DECESSO



Selik et al. JAIDS 2002;29:378-387

3

CONDIZIONAMENTO RECIPROCO TRA GLI ORGANI
ESEMPIO: LA MINERALIZZAZIONE DELL'OSSO



Gupta SK, et al. Clin Infect Dis 2005; 40:1559-1585
Bruera D, et al. AIDS 2003;17:1917-1923. Mondry A, et al. Curr Mol Med 2005; 5:489-496

Un aspetto importantissimo da tenere in considerazione è che le persone con infezione da HIV presentano questo tipo di alterazioni correlate all'invecchiamento in percentuali più elevate, rispetto ai coetanei non infetti da HIV.

Verosimilmente, quindi, fattori quali l'infezione stessa, l'alterazione del normale equilibrio del sistema immunitario, l'utilizzo di determinati antiretrovirali o regimi, intervengono ad accrescere ulteriormente questo fenomeno fisiologico, amplificandone le conseguenze cliniche.

Attualmente, l'aumento nella percentuale di morti associate a epatite, nefropatia e cardiopatia, e la parallela diminuzione nella percentuale di morti direttamente attribuibili all'HIV o a condizioni definenti l'AIDS, hanno addirittura fatto sì che le principali cause di decesso nei Paesi occidentali siano oggi dovute principalmente a patologie non strettamente HIV-relate.

Un concetto importante è quello che gli autori anglosassoni definiscono *body as a whole*, vale a dire il considerare sempre, in ogni momento decisionale, come esista una correlazione multi-direzionale reciproca ben definita fra i vari organi e apparati, e come ogni intervento su di uno solo di essi vada prima o poi a ripercuotersi inevitabilmente sugli altri (figura 3).

Lo scenario attuale, infatti, prevede oggi l'analisi il più attenta possibile di tutte le informazioni disponibili su tutti e tre gli ambiti interessati dal processo terapeutico: il virus, il farmaco, e il paziente.

E' sempre di più necessario, quindi, non limitarsi a considerare, nell'ambito della scelta del regime di terapia antiretrovirale ottimale, i livelli plasmatici di HIV-RNA,

L'INFEZIONE DA HIV E L'IMPIEGO DI DETERMINATI FARMACI TENDONO AD AMPLIFICARE LE CONSEGUENZE CLINICHE DELL'INVECCHIAMENTO

la conta dei CD4+, e le caratteristiche principali delle molecole da utilizzare, ma bensì valutare con attenzione le caratteristiche basali del paziente, la presenza o meno dei principali fattori di rischio noti per le principali patologie connesse all'aumento dell'età media, e la possibilità di intervenire su quelli correggibili.

Non considerare, da parte del clinico, l'esistenza di questo condizionamento reciproco fra gli organi, nella scelta di una terapia a lungo termine in un soggetto con un'aspettativa di vita destinata ad allungarsi progressivamente equivale, di fatto, ad un errore medico tattico e strategico fondamentale.

Per quanto riguarda la patologia renale, questa oggi rappresenta, dopo quella epatica, la principale causa di decesso delle persone con infezione da HIV.

4

TRIAL CLINICI
CON NUOVI FARMACI

- Analisi su tutti i pazienti ospedalizzati per IRA durante il 1995 e il 2003
- Obiettivi: confrontare l'incidenza dell'IRA nei pazienti HIV positivi prima e dopo l'introduzione di HAART

	HIV n=25.114	Non HIV n=2.010.847	P
1995: Insufficienza renale acuta	2,9%	1,0%	<0,001
2003: Insufficienza renale acuta	6,0%	2,7%	<0,001

Dopo le correzioni per le condizioni di co-morbilità, l'infezione da HIV rimane associata ad un aumentato rischio di IRA: RR: 2,96

Wyatt CM et al. AIDS. 2006;20:561-565

Rispetto ai soggetti sieronegativi, l'infezione da HIV è associata ad un importante aumento del rischio di insufficienza renale (RR: 2,96) (figura 4).

IL RENE

Sappiamo che la patologia prevalente in questi casi è la cosiddetta HIVAN, vale a dire la nefropatia glomerulare e tubulare correlata direttamente all'HIV; il primo obiettivo, quindi, deve essere quello di ottenere una massima e duratura soppressione dell'HIV-RNA.

Il riscontro crescente dei cosiddetti individui *advanced naive* o *late presenter*, vale a dire di pazienti il più delle volte d'età avanzata che pervengono ad una prima diagnosi con infezione datata molti anni, HIV-RNA elevato da molto tempo e importante deterioramento immunitario, sta contribuendo all'aumento dei casi osservati di patologia renale.

Un ulteriore dato preoccupante e da considerare attentamente prima di impostare una terapia antiretrovirale è che, in base ai dati EuroSIDA, su 4474 pazienti esaminati, il 4,7% dei pazienti presenta già un filtrato glomerulare (GFR) ridotto a < 60 ml/min al basale, e un ulteriore 2% subisce un'ulteriore riduzione del 25% del GFR a 18 mesi. Questi dati sottolineano, quindi, la necessità di trattare l'infezione da HIV, specie se datata da molti anni e in individui di età avanzata, cercando di utilizzare farmaci il più sicuri possibile per l'emuntorio renale, dopo un attento screening di base atto a valutare eventuali possibili alterazioni già spesso presenti, ad individuare la presenza di eventuali fattori di rischio, ed intervenire su quelli correggibili ove possibile.

Va qui sottolineato come, date le strette correlazioni esistenti fra rene e fegato, la scelta di un farmaco sicuro anche nei confronti dell'organo epatico, specie nei sog-

getti co-infetti HIV/HCV non assume più una valenza opzionale, bensì mandatoria, e fa emergere l'importanza di quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico.

IL SISTEMA SCHELETRICO

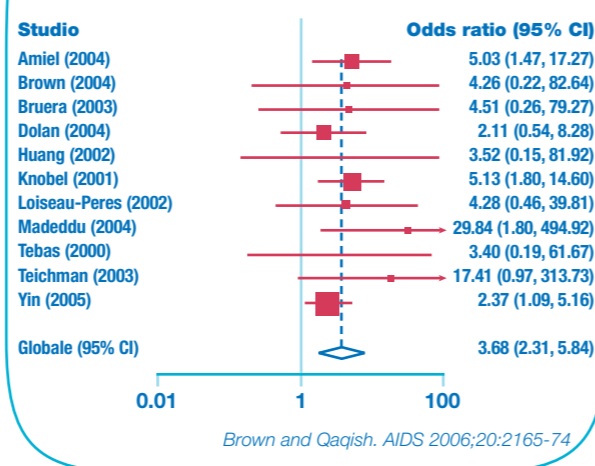
Relativamente alla patologia a carico del sistema scheletrico, è ormai da più parti dimostrato che le persone con infezione da HIV, per il solo fatto di avere contratto l'infezione, hanno già mediamente una densità minerale ossea (BMD) di per sé ridotta rispetto ai coetanei dello stesso sesso non infetti (RR: 3.68) (figura 5).

L'HIV ha, infatti, un'azione di inibizione sull'osteoblasto e di attivazione dell'osteoclasto, con il risultato di un bilancio scheletrico complessivo negativo, che naturalmente diventa sempre più evidente col passare degli anni.

La perdita di BMD acquisisce importanza in quanto si correla sempre ad un aumento del rischio di fratture spontanee, e a queste corrisponde poi inevitabilmente una riduzione dell'aspettativa di vita media del soggetto.

Per questo occorre mirare ad ottenere una massima e duratura soppressione dell'HIV-RNA in tutti i pazienti.

5

RISCHIO DI OSTEOPOROSI:
HIV+ VS HIV-

LE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV HANNO UNA DENSITÀ MINERALE OSSEA (BMD) RIDOTTA RISPETTO AI COETANEI NON INFETTI

Il fenomeno descritto degli *advanced naive*, e il fatto che con l'avanzare dell'età la BMD si riduce costantemente e inevitabilmente di circa l'1% ogni anno, fanno sì che il fenomeno osteoporosi costituisca per forza di cose un fattore importante da tenere in considerazione.

Esistono, inoltre, segnalazioni che l'impiego di alcuni antiretrovirali potrebbe arrecare, in diversa misura, danno al metabolismo osseo, con un'azione quindi di tipo sommatario a quella già di per sé svolta dall'HIV. Questo potrebbe accadere tramite l'inibizione della DNA-polimerasi-γ mitocondriale, e quindi maggiore per gli inibitori della trascrittasi inversa timidinici, o tramite l'inibizione del riassorbimento dei fosfati per quanto concerne tenofovir.

Ricordiamo, relativamente ai legami esistenti tra rene ed osso, che la riduzione del GFR si correla ad una ridotta attività dell'enzima α-1-idrossilasi renale, essenziale per il metabolismo della vitamina D, a sua volta indispensabile per il metabolismo del fosforo, e che pertanto ogni insulto a carico del rene non possa col tempo che ripercuotersi inevitabilmente anche sull'osso.

Il fenomeno osteoporotico è al momento certamente sottostimato, per via di una serie di fattori quali l'utilizzo diagnostico della densitometria (DXA), che misura però le caratteristiche quantitative e non qualitative dell'osso, l'impiego di indici quali il T-score, validati solo in popolazioni femminili, e il mancato dosaggio dei livelli plasmatici di fosforo, paratormone e vitamina D che, ove alterati, configurano un quadro non di osteoporosi, bensì di ostomalacia, non evidenziabile dalla DXA ma ugualmente fattore di rischio per frattura.

Esistono, infine, anche stretti rapporti tra metabolismo osseo e lipidico; infatti, l'osteoblasto e l'adipocita condividono la medesima cellula progenitrice mesenchimale, ed è essenzialmente la quantità di PPARγ2 che condiziona l'evoluzione in un senso o nell'altro.

Analogamente, uno dei fattori di rischio noti per necrosi ossea avascolare (anch'essa presente in percentuali più elevate nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai coetanei non infetti) è l'iperlipemia.

E' pertanto possibile che molte delle informazioni che abbiamo acquisito sul diverso effetto che i singoli antiretrovirali hanno sul metabolismo lipidico, possano valere anche per il metabolismo osseo, aprendo la strada a interessanti ipotesi di strategie il più rispettose possibile per entrambi gli apparati.

Poiché il parenchima epatico svolge funzioni essenziali per il metabolismo della vitamina D, è evidente come la scelta di un farmaco sicuro anche nei confronti del fegato, specie nei soggetti co-infetti HIV/HCV diventa *conditio sine qua non* per costruire un regime di HAART realmente efficace, soprattutto per quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico.

LE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO LIPIDICO, PIÙ FREQUENTI NELLE PERSONE INFETTE, SI TRADUCONO IN UN EFFETTO PRO-ATEROGENO IMPORTANTE

IL METABOLISMO LIPIDICO

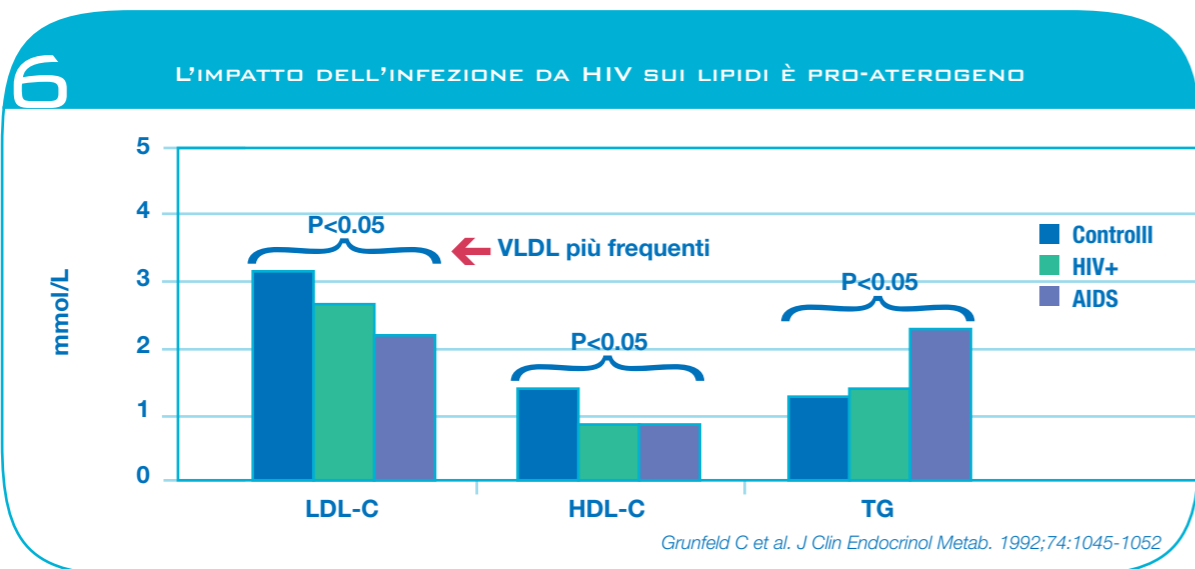
Anche le alterazioni a carico del metabolismo lipidico sono molto più frequenti nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai loro coetanei non infetti, poiché è noto che il virus aumenta i livelli plasmatici del colesterolo VLDL, riduce quelli del colesterolo HDL, ed innalza quelli dei trigliceridi.

Il tutto si traduce, di fatto, in un effetto pro-aterogeno importante nei pazienti, specie se non più giovani (figura 6). Anche in questo caso, pertanto, è essenziale mirare al controllo dell'HIV-RNA, specie nei soggetti *late presenter* e in quelli di età avanzata, e ricercare tutti i ben noti fattori di rischio per intervenire subito su quelli modificabili, ove presenti.

Relativamente al fenomeno generale dell'iperlipidemia, ma in particolare per quanto concerne soprattutto il fenomeno dell'ipertrigliceridemia, ci sono oggi ormai molteplici segnalazioni nei soggetti in prima linea terapeutica (KLEAN, ALERT, GEMINI, ARTEMIS) che gli inibitori della proteasi (PI) non hanno di fatto un effetto del tutto sovrapponibile fra loro in termini di tossicità, ed oggi abbiamo finalmente la possibilità di scegliere in queste situazioni il PI che possa dare le garanzie migliori in termini di sicurezza, anche in virtù del fatto che alcuni di questi, quali fosamprenavir, hanno dimostrato di aumentare il colesterolo HDL.

Un altro approccio possibile può essere, in alcuni casi, quello di aggiungere un farmaco ipolipemizzante: un fibrato per l'ipertrigliceridemia, o una statina per l'ipercolesterolemia, valutando però bene le possibili interazioni farmacologiche fra questo tipo di farmaci e l'HAART in corso.

E' quasi pleonastico sottolineare qui la correlazione fra il fegato, la steatosi epatica, e il metabolismo lipidico, da cui necessariamente consegue come la scelta di un farmaco sicuro anche nei confronti dell'organo epatico, specie nei soggetti co-infetti HIV/HCV costituisca l'approccio di gran lunga preferibile e strategico nell'ottica



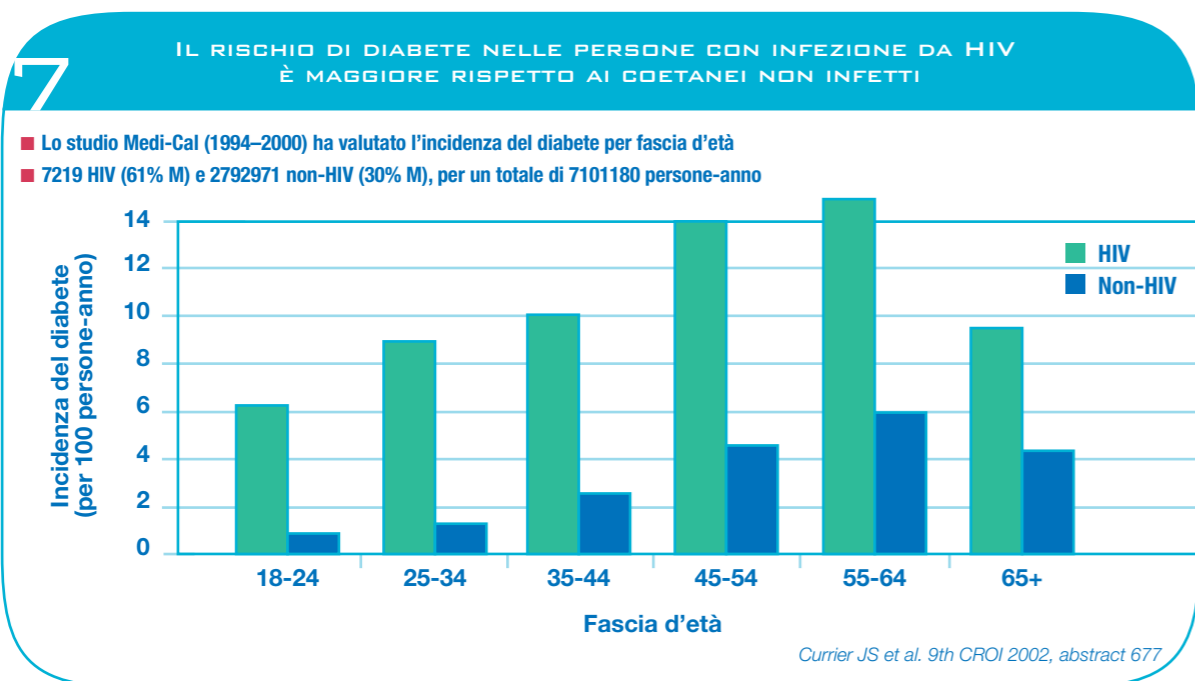
LA CORRELAZIONE TRA ALTERAZIONI METABOLICHE, FEGATO, STEATOSI IMPLICANO L'ADOZIONE DI UN FARMACO SICURO ANCHE SOTTO IL PROFILO EPATICO

di una *safety* a lungo termine, soprattutto per quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico.

IL METABOLISMO GLUCIDICO

Accanto alle alterazioni a carico del metabolismo lipidico, troviamo sempre più spesso oggi anche quelle a carico del metabolismo glucidico, con quadri di insulinoresistenza e di franco diabete.

Lo studio Medi-Cal ha valutato l'incidenza di diabete in 6 anni di osservazione in 7219 pazienti con infezione da HIV (61% maschi) e 2792971 non-HIV (30% maschi),



suddivisi per ogni fascia d'età dai 18 a >65 anni, per un totale di 7101180 persone-anno.

Le conclusioni dello studio dicono che, per ogni fascia di età considerata, il diabete è presente in misura significativamente superiore nei soggetti con infezione da HIV rispetto ai coetanei non infetti (figura 7).

Questo significa, conseguentemente, che anche le complicanze del diabete (essenzialmente nefropatia, retinopatia, neuropatia, alterazioni cardiovascolari, ed ipertensione) si possono qui presentare in misura maggiore.

Tra l'altro, a complicare ulteriormente il quadro, va detto che il diabete è oggi da considerarsi come un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Inoltre, i farmaci più utilizzati per controllarlo (metformina, sulfaniluree, glitazoni) trovano controindicazioni proprio nei soggetti con alterata funzionalità renale, epatica, e cardiaca, ed è attualmente ancora in esame il rapporto tra glitazoni ed osteopenia.

Anche nel caso dell'insulinoresistenza, gli analoghi timidinici sembrano possedere un potenziale di tossicità superiore rispetto ai non-timidinici, sempre per via dell'inibizione della DNA-polimerasi-γ-mitocondriale, e anche il recente studio MediClas conferma questo dato. L'incidenza del diabete mellito nello studio D:A:D è del 5.72 per 1000 PYFU, e conferma il diverso peso dei vari anti-trascriptasici utilizzati.

Come già descritto a proposito del fenomeno dell'iperlipidemia, ci sono oggi ormai molteplici segnalazioni che gli inibitori della proteasi (PI) non hanno di fatto un effetto del tutto sovrapponibile fra loro in termini di insulinoresistenza, ed oggi abbiamo finalmente la possibilità di scegliere in queste situazioni il PI che possa dare le garanzie migliori in termini di sicurezza.

Parimente, è ben nota la correlazione esistente tra steatosi epatica, co-infezione HIV/HCV, ed insulinoresistenza, per cui la scelta di un farmaco sicuro anche nei confronti dell'organo epatico, specie nei soggetti coinfezati HIV/HCV, riveste spesso la vera chiave del successo di un regime terapeutico, soprattutto per quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico.

L'IPERTENSIONE

Un'altra patologia che spesso si trova correlata con un'alta frequenza alle alterazioni che abbiamo sin qui descritto è l'ipertensione.

Come per le altre patologie sin qui descritte, anche l'ipertensione si verifica più frequentemente fra le persone con infezione da HIV.

Crane ha pubblicato l'anno scorso su AIDS uno studio caso-controllo su 287 pazienti con infezione da HIV vs. 287 controlli di pari età e sesso.

Fra i pazienti con infezione da HIV, è risultata significati-

vamente più elevata incidenza di ipertensione (34,2% vs. 11,9%, P <0,0001).

Predittori di ipertensione nei pazienti con infezione da HIV sono risultati essere la storia familiare, la presenza di sindrome metabolica, di lipodistrofia e l'HOMA (figura 8).

La presenza di ipertensione, com'è a tutti ben noto, aumenta con l'aumentare dell'età; per questo motivo, è naturale che l'aumento dell'età delle persone con infezione da HIV, unito alla presenza del fattore di rischio dato dall'infezione stessa, contribuiscano insieme a spiegare l'alta prevalenza riscontrata del fenomeno.

Il valore clinico di questo dato e la sua ripercussione in termini pratici sono dati dal fatto che l'ipertensione è da sempre un predittore indipendente di mortalità.

Non sono molti i dati pubblicati relativamente alla correlazione fra uso di antiretrovirali e comparsa o accentuazione del fenomeno; è descritto, però, come il trattamento con lopinavir/ritonavir sia significativamente associato all'ipertensione.

8 L'IPERTENSIONE È PIÙ FREQUENTE FRA LE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV

- Studio caso-controllo: 287 pazienti con HIV in terapia HAART vs. 287 controlli di pari età e sesso
- Fra i pazienti con infezione da HIV, più elevata incidenza di ipertensione (34,2% vs. 11,9%, P <0,0001)
- Predittori di ipertensione: storia familiare, sindrome metabolica, lipodistrofia e HOMA
- L'ipertensione è un predittore indipendente di mortalità
- Il trattamento con LPV/r è significativamente associato allo sviluppo di ipertensione

*Gazzaruso C et al. J L'ipertensione. 2003;21:1377-1382
Crane HM et al. AIDS. 2006;20:1682-1683*

NON TUTTI I PI HANNO EFFETTI SIMILI IN TERMINI DI INSULINORESISTENZA: BISOGNA OPTARE PER IL PI CHE DÀ MAGGIORI GARANZIE DI SICUREZZA

LA SINDROME METABOLICA

Un altro quadro patologico di estrema importanza e gravità, che si sta osservando sempre più spesso nei pazienti con infezione da HIV, e che è correlato anch'esso senza ombra di dubbio all'innalzamento dell'età media dei pazienti e all'assunzione cronica di terapie, è la cosiddetta sindrome metabolica.

E' vero che, allo stato attuale, non esiste un accordo unanime per definirla, in quanto esistono almeno 5 proposte diverse in tal senso, provenienti da NCEP (*National Cholesterol Education Program*), WHO (*World Health Organization*), EGIR (*European Group for study of Insulin Resistance*), ACE (*American College of Endocrinology*), e IDF (*International Diabetes Federation*), ma è anche vero che, comunque, i criteri comuni per caratterizzarla riguardano tutti le alterazioni a carico della glicemia, del colesterolo HDL, dei trigliceridi, del peso corporeo, e della pressione arteriosa, vale a dire di quei parametri sin qui considerati.

Sappiamo dallo studio NHANES III (*third National Health and Nutrition Examination Survey*) condotto su 8814 pazienti statunitensi, che la sindrome metabolica (definita in questo caso in base ai criteri NCEP ATP III), colpisce complessivamente il 24% delle persone, e la sua prevalenza aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi, raggiungendo percentuali del 44% nella fascia d'età compresa fra i 60 e i 69 anni (figura 9).

La sindrome metabolica aumenta in misura statisticamente significativa il rischio di sviluppare diabete e incidenti cardiovascolari entro 5 anni.

Molti fra gli studi più recenti sul confronto fra antiretrovirali hanno inserito, fra i criteri di valutazione, la comparsa

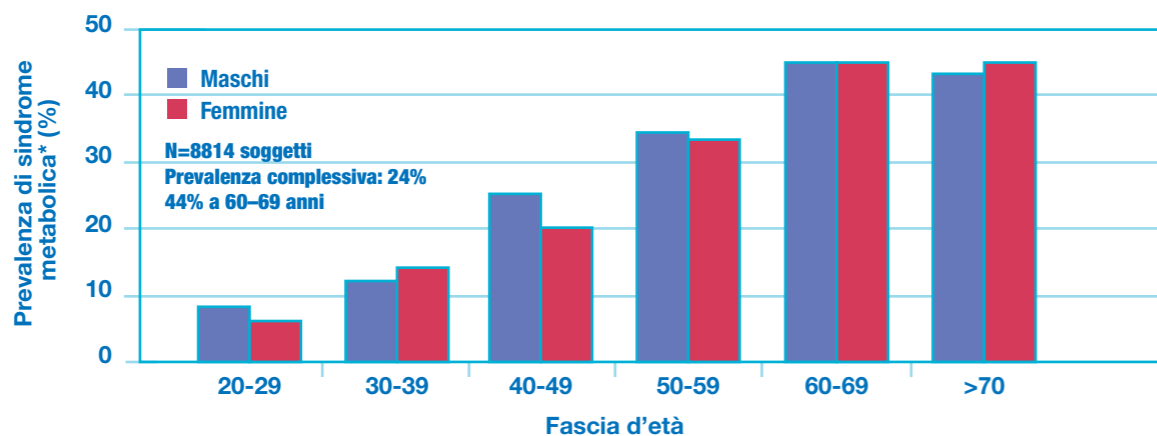
di sindrome metabolica, e cominciamo così ad avere diverse segnalazioni sul fatto che gli inibitori della proteasi non hanno di fatto un effetto del tutto sovrapponibile fra loro in termini di possibilità di sviluppo di sindrome metabolica (penso a titolo di esempio allo studio BMS045 di confronto con lopinavir/r); grazie a questi dati cominciamo oggi ad avere elementi utili per scegliere anche in queste situazioni i PI che possano dare le garanzie maggiori in termini di sicurezza.

Questo è ancor più vero se scegliamo un regime rispettoso dell'organo epatico (specie nei soggetti con steatosi e/o co-infezione HIV/HCV), visti gli stretti rapporti esistenti tra il fegato e i singoli elementi costituente la sindrome metabolica, soprattutto per quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico.

SONO ORMAI DIVERSE LE SEGNALAZIONI SUL FATTO CHE I PI NON HANNO EFFETTI SOVRAPPONIBILI IN TERMINI DI SVILUPPO DI SINDROME METABOLICA

9

PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA PER FASCIA D'ETÀ: NHANES III



*Definita in base ai criteri NCEP ATP III
NHANES III: third National Health and Nutrition Examination Survey

Ford ES et al. JAMA 2002;287:356-359

PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Per quanto riguarda la patologia cardiovascolare, questa oggi rappresenta, dopo quelle epatica e renale, la principale causa di decesso delle persone con infezione da HIV. E' dimostrato e risaputo che con l'aumentare dell'età aumenta parallelamente il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare: i pazienti con infezione da HIV, su questo punto, non solo non fanno eccezione, ma si trovano ad essere in una situazione ancora più complessa e svantaggiosa, poiché al rischio naturale connesso all'innalzamento attuale dell'età media di sopravvivenza, sommano il rischio cardiovascolare rappresentato dall'HIV stesso e dall'uso di determinati farmaci antiretrovirali.

Inoltre, abbiamo in precedenza argomentato come fra i pazienti con infezione da HIV si riscontrino prevalenze di determinate alterazioni a carico dei diversi organi e apparati in misura notevolmente maggiore rispetto ai coetanei non infetti, e questo contribuisce ad elevare sensibilmente il rischio complessivo.

Ad esempio:

- la sindrome metabolica aumenta in misura statisticamente significativa il rischio di sviluppare diabete e incidenti cardiovascolari entro 5 anni;
- il diabete è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, configurando un rischio di decesso per inci-

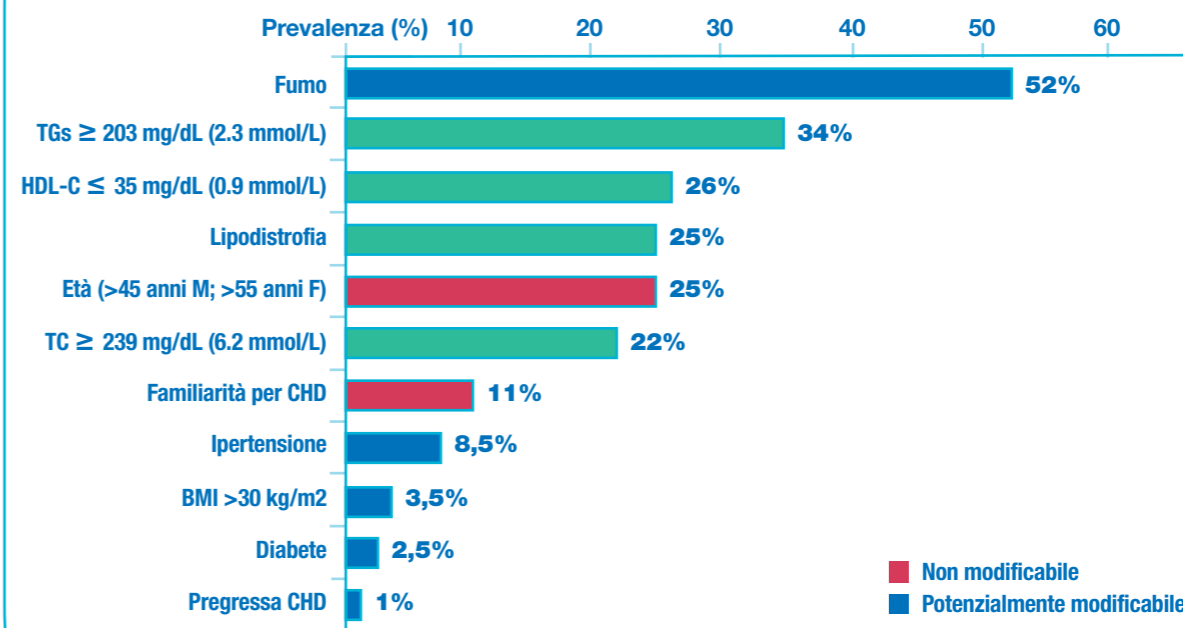
FOSAMPRENAVIR CONSENTE UN ADEGUATO AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO NEL RISPETTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE HIV POSITIVO

dente cardiovascolare percentualmente uguale a quello rappresentato dalla sindrome metabolica;

- la presenza di diabete è un fattore di rischio per insufficienza renale, e ad ogni riduzione del filtrato glomerulare corrisponde un aumento del rischio di comparsa di eventi cardiovascolari, di ospedalizzazione, e di decesso, e questo ancor più dopo un primo evento cardiovascolare;
- un'alterata funzionalità renale è un fattore di rischio per osteoporosi, e una paziente con osteoporosi presenta un aumento del rischio di comparsa di eventi cardiovascolari (HR: 4.7).

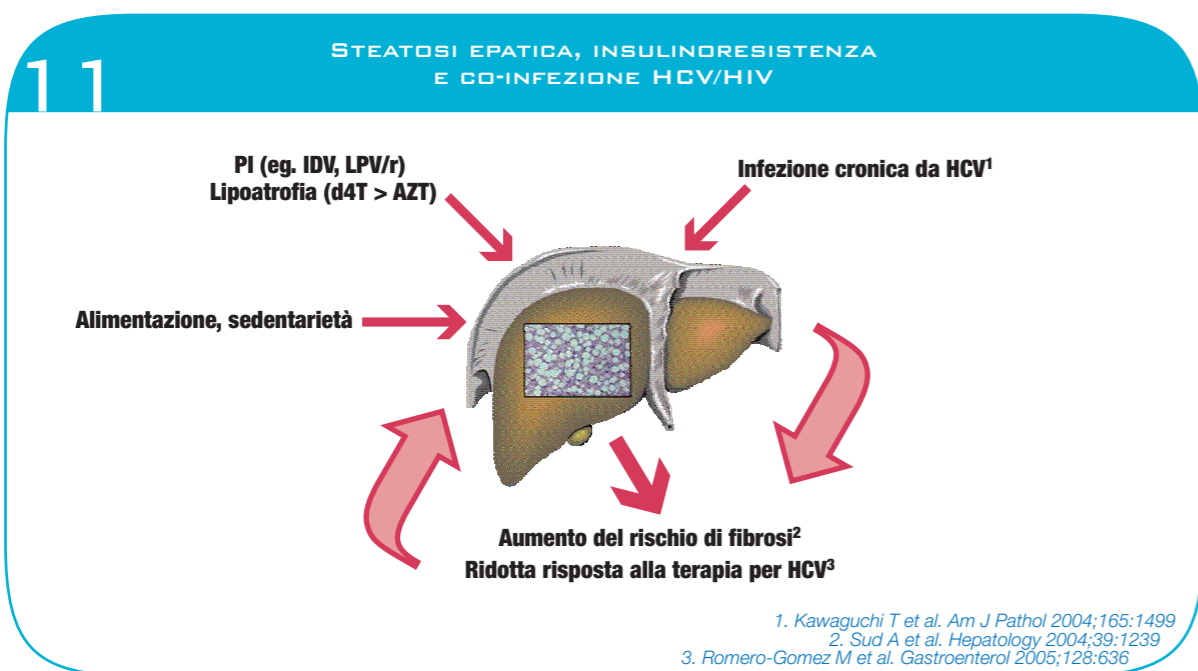
10

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLO STUDIO D:A:D



CHD: coronary heart disease; BMI: body mass index;
DAD: Data Collection of Adverse Events

Friis-Moller N et al. AIDS 2003;17:1179-1193



Lo studio D:A:D ha individuato i principali fattori di rischio cardiovascolare presenti nella popolazione con infezione da HIV studiata (in ordine decrescente di prevalenza):

- fumo
- trigliceridi ≥ 203 mg/dL (2.3 mmol/L)
- colesterolo HDL ≤ 35 mg/dL (0.9 mmol/L)
- lipodistrofia
- età (>45 anni per gli uomini; >55 anni per le femmine)
- colesterolo totale ≥ 239 mg/dL (6.2 mmol/L)
- familiarità per coronaropatia
- ipertensione
- indice di massa corporea (BMI) >30 kg/m²
- diabete
- pregressa coronaropatia.

Fra tutti questi fattori, solamente l'età, la familiarità per coronaropatia e la pregressa coronaropatia sono non modificabili (figura 10).

Risulta, quindi, fondamentale non solo individuare ed intervenire correggendo (ove possibile) i fattori di rischio cardiovascolari presenti e mirare ad una soppressione completa e duratura dell'HIV-RNA, ma anche tenere un approccio generale ed una visione olistica del paziente *in toto*, valutando tutti i diversi or-

L'UTILIZZO DI FARMACI CHE DIANO MAGGIORI GARANZIE IN TERMINI DI SICUREZZA COMPLESSIVA È BASILARE SPECIALMENTE NEI PAZIENTI COINFETTI HIV/HCV

gani e apparati, i loro rapporti multidirezionali reciproci, ed utilizzando farmaci (soprattutto per quegli antiretrovirali, quali fosamprenavir, che permettono un adeguato aggiustamento posologico) e regimi che diano le più ampie garanzie possibili in termini di sicurezza cardiovascolare e complessiva, e questo specialmente nei pazienti con co-infezione HIV/HCV (figura 11).

Bibliografia

RENE

- Selik, et al. JAIDS 2002; 29:378-387
- Wyatt CM, et al. AIDS 2006; 20:561-565
- Go A, et al. N Engl J Med 2004; 351:1296-1305
- Anavekar N, et al. N Engl J Med 2004; 351:1285-1295
- Shlipak M, et al. N Engl J Med 2005; 352:2049-2060
- US Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of ESRD in the United States, NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2006
- Levey AS, et al. Ann Intern Med 1999; 130:461-470
- Levey AS, et al. Ann Intern Med 2003; 139(2):137-47
- Johnson R, et al. Comprehensive Clinical Nephrology. 2000. Mosby. St. Louis. 4.15.1-4.15.15
- Gupta SK, et al. Clin Infect Dis 2005; 40:1559-85
- Cockcroft DW, Gault MH Nephron 1976; 16(1):31-34
- Amanzadeh J, Nat Clin Pract Nephrol 2006; 136-148
- Izzedine H, et al. AIDS 2004; 1074-1076
- Klotman PE, HIV-associated nephropathy. Kidney Int. 1999; 56:1161-1176.
- Monahan M, et al. HIV-associated nephropathy. Semin Nephrol. 2001; 21:394-402
- D'Agati V, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 138-151

OSSO

- Bruera D, et al. AIDS 2003; 17:1917-1923
- Mondry A, et al. Curr Mol Med 2005; 5:489-496
- Hollick, M. F. J. Clin. Invest. 2006; 116:2062-2072
- Tankó LB, et al. JBMR 2005; 20:1912-1920
- Brown and Qaqish, AIDS 2006;20:2165-74
- Heyse SP, Osteoporosis Int 1993; Suppl 1: S16-9
- Sans, et al. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48
- Birkus G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 716-723
- Moyle G, et al. 12th CROI 2005; Boston. #44LB
- Weitner, HIV8 Glasgow 2006; Poster P64
- Cassetti, HIV8 Glasgow 2006; Poster P152
- Madruca, HIV8 Glasgow 2006; Poster P120
- Bruera D, et al. AIDS 2003; 17:1917-1923

- HBPM Dijkman, et al. Kidney International (2006) 70, 338-344
- Winston JA, et al. N Engl J Med. 2001; 344:1979-1984
- Lucas GM, et al. AIDS 2004; 20:18(3):541-546
- Gallant JE, et al. JAMA 2004; 292:191-201
- Schooley RT, et al. AIDS 2002; 16:1257-1263
- Izzedine DJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:743-746
- Gallant JE, et al. N Engl J Med 2006; 354:251-260
- Jones R, et al. J AIDS 2004; 37:1489-1495
- Karras A, et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1070-1073
- Kearney BP, et al. Clin Pharmacokinet 2004; 43:595-612
- Perronne C, J Hepatol 2006; 44(1 Suppl 1):S119-S125
- Le Tiec C, et al. Clin Pharmacokinet 2005; 44:1035-50
- Martinez E, et al. Lancet 2004; 364:65-67
- Zimmerman AE, et al. Clin Infect Dis 2006; 42:283-290
- Izzedine H, et al. AIDS 2004; 18:1074-1075
- Crowther MA, et al. AIDS 1993; 7(1):131-2
- Morris AM, et al. AIDS 2001; 15(1):140-141
- Izzedine H, et al. AIDS 2005; 19(8):844-845
- Ahmad M, J Postgrad Med 2006; 52(4): 296-7
- Earle KE, et al. J Bone Miner Res. 2004; 19(5): 714-21

- Amorosa V, Teblas P, Clinical and Infectious Diseases 2006; 42:108-114
- Knobel H, et al. AIDS 2001; 15:807-808
- Mellert W, et al. AIDS 1990; 4:524-527
- Nacher M, et al. AIDS 2001; 15:2239-2243
- Campbell DG, et al. Clin Orthop Relat Res 1996; 331:291-299
- Piliro PJ, Gianoukakis AG, AIDS 2002; 16:1565-1566
- Xing L, Boyce BF, Biochem Biophys Res Commun 2005; 328: 709-720
- Boyle WJ, et al. Nature 2003; 423:337-342
- Looker AC, et al. J Bone Mineral Res 1997; 12:1761-1768
- Kanis JA. Osteoporosis Int 1994; 4:368-381
- Mondy K, Tebas P, Clin. Infect. Dis. 2003; 36:S101-S10
- Mondy K, et al. Clin. Infect. Dis 2003; 36:482-490
- Amiel C, et al. J. Bone Miner Res 2004; 19:402-409
- Boyle WJ, et al. Nature 2003; 423:337-342

Bibliografia

LIPIDI e RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Grunfeld C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 74:1045-1052
Riddler SA, et al. JAMA 2003; 289:2978-2982
Moyle G, AIDS Reader 2005; 15:62-66
Pozniak A, et al. 3rd IAS 2005, abstract WeOa0203
F. van Leth, et al. Lancet 2004; 363:1253-63
Walmsley S, et al. IAS 2007. Abstract TUPEB069
Raffi F, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB027
Eron J, et al. 16th Intl AIDS Conference 2006; THLB0205
Smith K, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB023
Haubrich R, et al. 14th CROI 2007, abstract 38
Walmsley S, et al. N Engl J Med 2002; 346:2039-2046
Slim J, et al. ICDTHI 2006; PL 2.5
Johnson M, et al. AIDS 2005; 19:689-694
Hsu, et al. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:898-905
Shafran SD, et al. HIV Med. 2005; 6:421-425
Malan N, et al. 13th CROI 2006, abstract 107LB
Moyle G, et al. AIDS 2001;15:1503-1508

NCEP ATP III. JAMA 2001; 285:2486-2497
Law, et al. BMJ 2003; 326:1423-1430
Fitchenbaum CJ, et al. AIDS 2002; 16:569-577
Miller, et al. AIDS 2002; 16:2195-2200
Aberg JA, et al. AIDS research and Human Retroviruses 2005; 21:9:757-767
Moyle G, et al. 4th IAS 2007, poster #WEPEB028
Moyle, et al. 45th ICAAC 2005, abstract H-340
Martínez E, et al. N Engl J Med 2003; 349:1036-1046
Martínez E, et al. 12th CROI 2005; abstract 850
Gatell J, et al. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:1484-1492
Carr A, et al. AIDS 2001; 15:1811-1822
Moyle G, et al. AIDS 2001; 15:1503-1507
Miller J, et al. AIDS 2002; 16:2195-2200
Mooser, et al. AIDS 2002; 16:1982-1983
Aberg JA, et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2005; 21:757-767
Gazzaruso C, et al. J L'ipertensione. 2003; 21:1377-1382
Crane HM, et al. AIDS. 2006; 20:1682-1683
Friis-Moller N, et al. AIDS 2003; 17:1179-1193

GLUCIDI e SINDROME METABOLICA

Currier JS, et al. 9th CROI 2002, abstract 677
 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care 2003; 26:3160-3167
DeFronzo RA, Diabetes 1988; 37:667
ADA. Diabetes Care 2007; 30(suppl 1):S4-S41
NCEP ATP-III. JAMA 2001; 285:2486-2497
Dekker JM, et al. Circulation 2005; 112: 669-673
www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
Ford ES, et al. JAMA 2002; 287:356-359
Sattar N, et al. Circulation 2003; 108:414-419
Marroquín OC, et al. Circulation 2004; 109:714-721
Grundy SM, J Am Coll Cardiol 2006; 47:1093-1100
Haffner SM, et al. N Engl J Med 1998; 339:229-234
Stratton IM, et al. UKPDS 35 BMJ 2000; 321:405-412
Hadigan C, et al. JAMA 2000; 284(4): 472-477
Van Vonderen M, et al. ADRL Sydney 2007; 0-15
Brown TT, et al. AIDS 2005; 19:1375-1383

DeWit S, et al. HIV8 Glasgow 2006
Noor, et al. AIDS 2004; 18:2137-2144
Noor, et al. AIDS 2006; 20:1813-1821
Lee, et al. Clin Infect Dis 2006; 43:658-660
Noor, et al. AIDS.2002; 16:F1-F8
Dube, et al. Clin Infect Dis 2002; 35:475-481
Lee, et al. Intl Workshop on Adv Drug Reaction in HIV 2005, abstract 15
Jackson, et al. 14th CROI 2007, abstract 818
Noor M, et al. 11th CROI 2004; abstract 702
 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, JAMA 2001; 285:2486-2497
Ileoje U, et al. 15th IAC 2004; abstract WePeB5957
Busti AJ, et al. 8th ADRL 2006, abstract 57
Kawaguchi T, et al. Am J Pathol 2004; 165:1499
Sud A, et al. Hepatology 2004; 39:1239
Romero-Gomez M, et al. Gastroenterol 2005; 128:636
Zein CO, et al. Am J Gastroenterol 2005; 100:48-55
Fartoux L, et al. Hepatology 2005; 41:82-87
Dubé MP, et al. Clin Infect Dis 2000; 31:1216-1224