

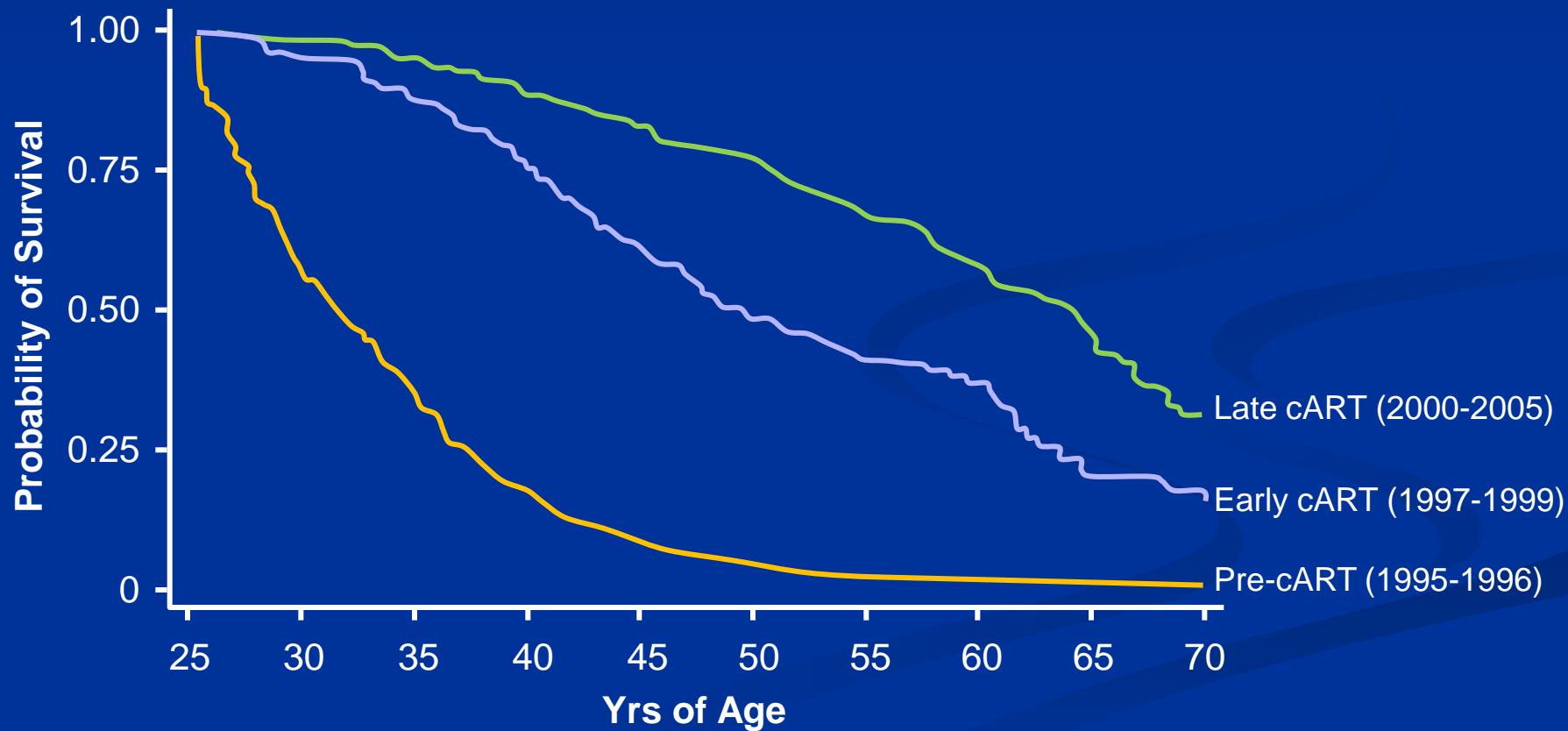
# TERAPIA ARV e COMORBIDITA'

M. Gargiulo

"Infecto"  
Paestum  
16/05/2014

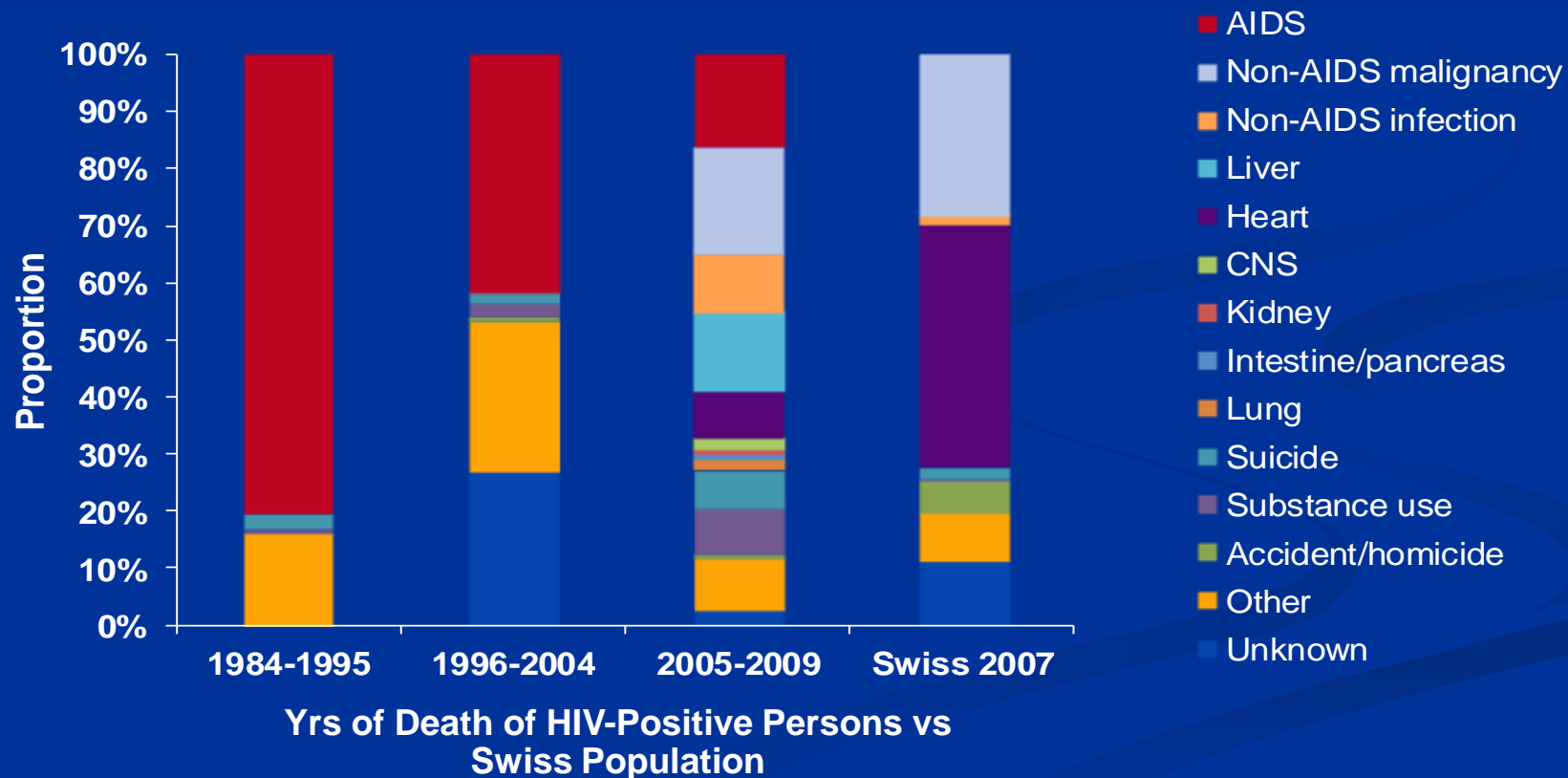
# Dall'inizio della ART, i Tassi di Sopravvivenza per i Pazienti con HIV sono aumentati

Sopravvivenza di persone e senza HIV dall'età di 25 in Danimarca, 1995-2005



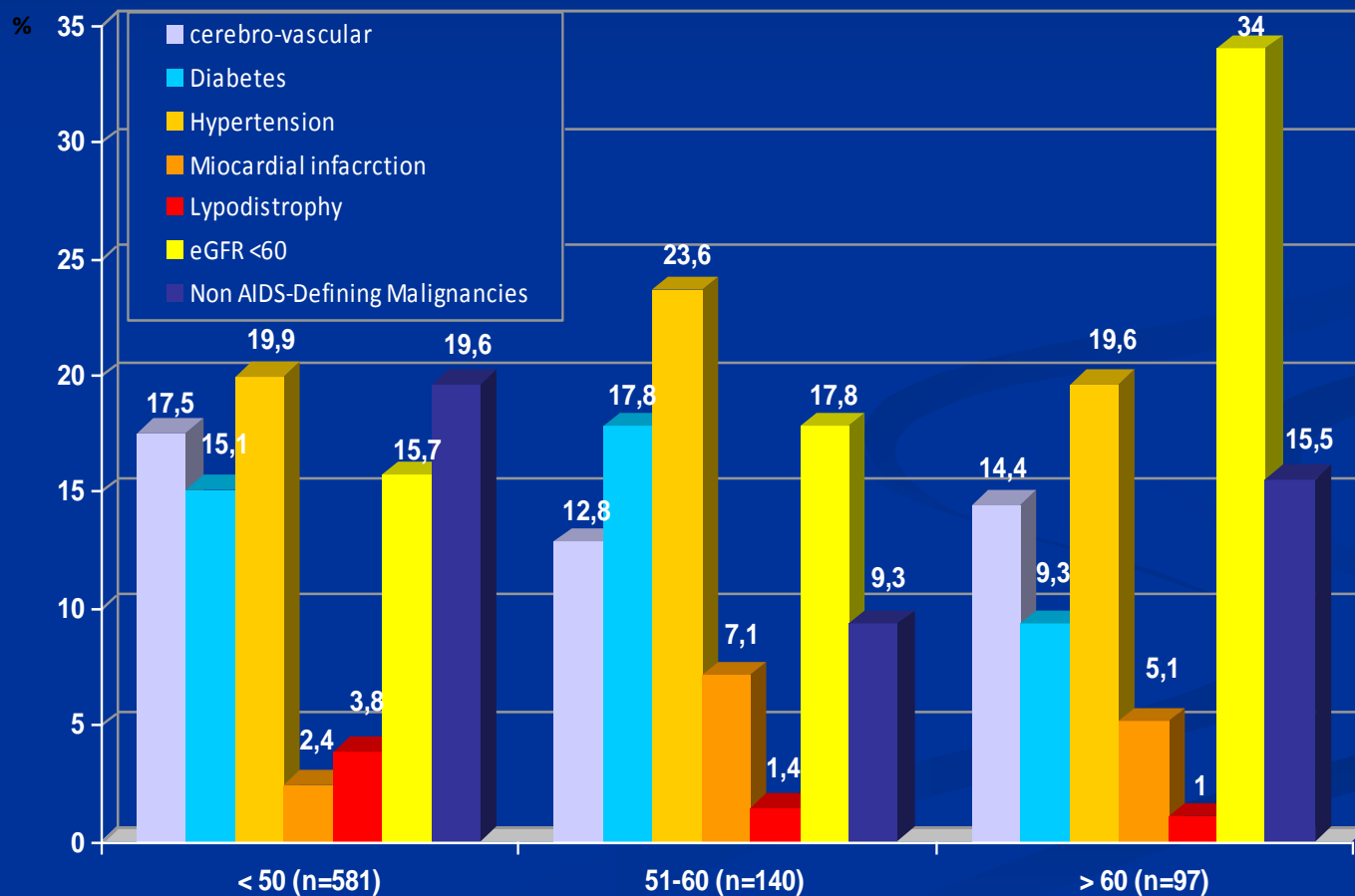
# Modifica delle Cause di Morte nella Coorte Svizzera HIV

Cause di Morte nei Partecipanti dello Studio della Swiss Cohort HIV in 3 Differenti Periodi di Tempo e nella Popolazione Svizzera nel 2007

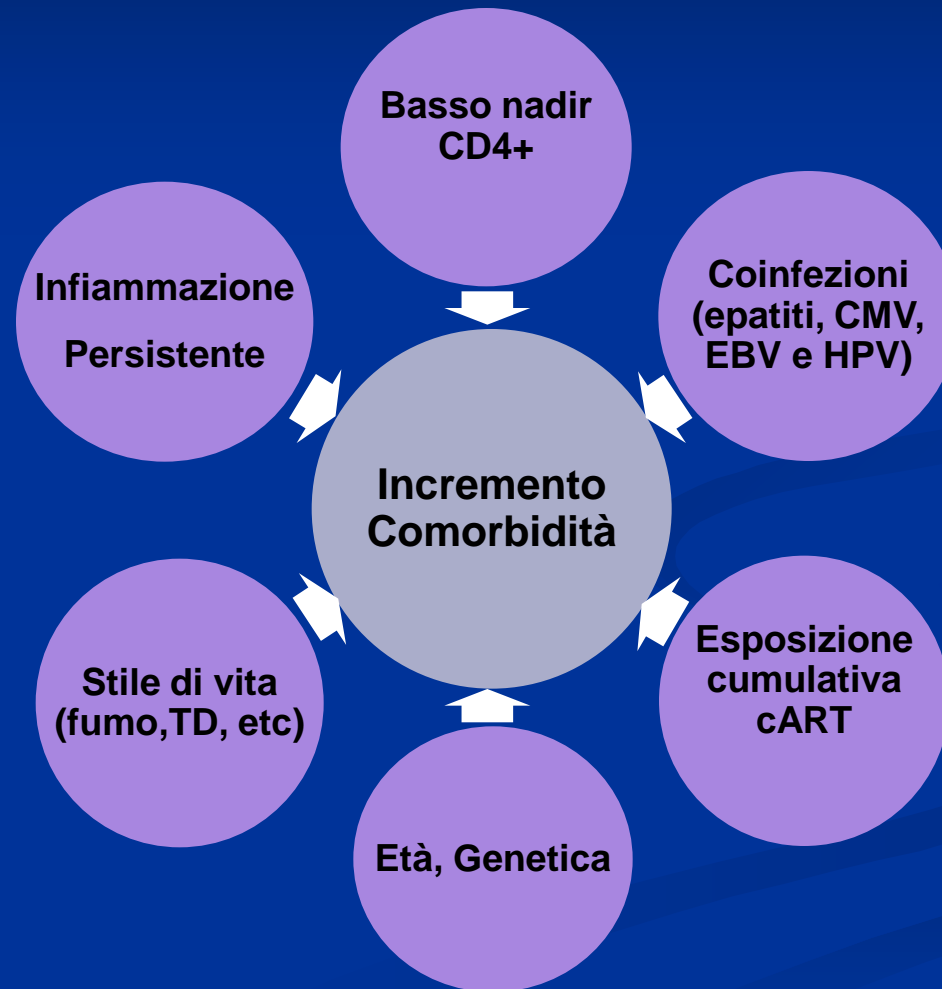




## Icona: prevalence of different non-AIDS related comorbidities according to age in naïve patients



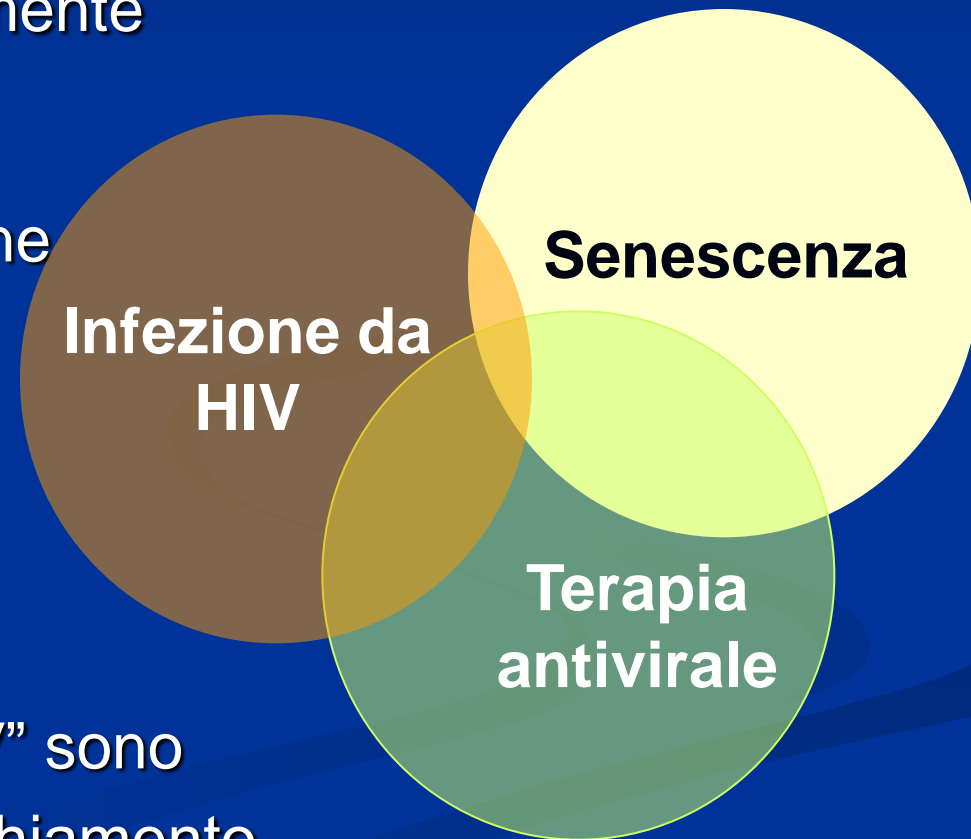
# La Malattia da HIV Contribuisce agli Eventi Non-AIDS



# Invecchiamento e Comorbidità Non-HIV

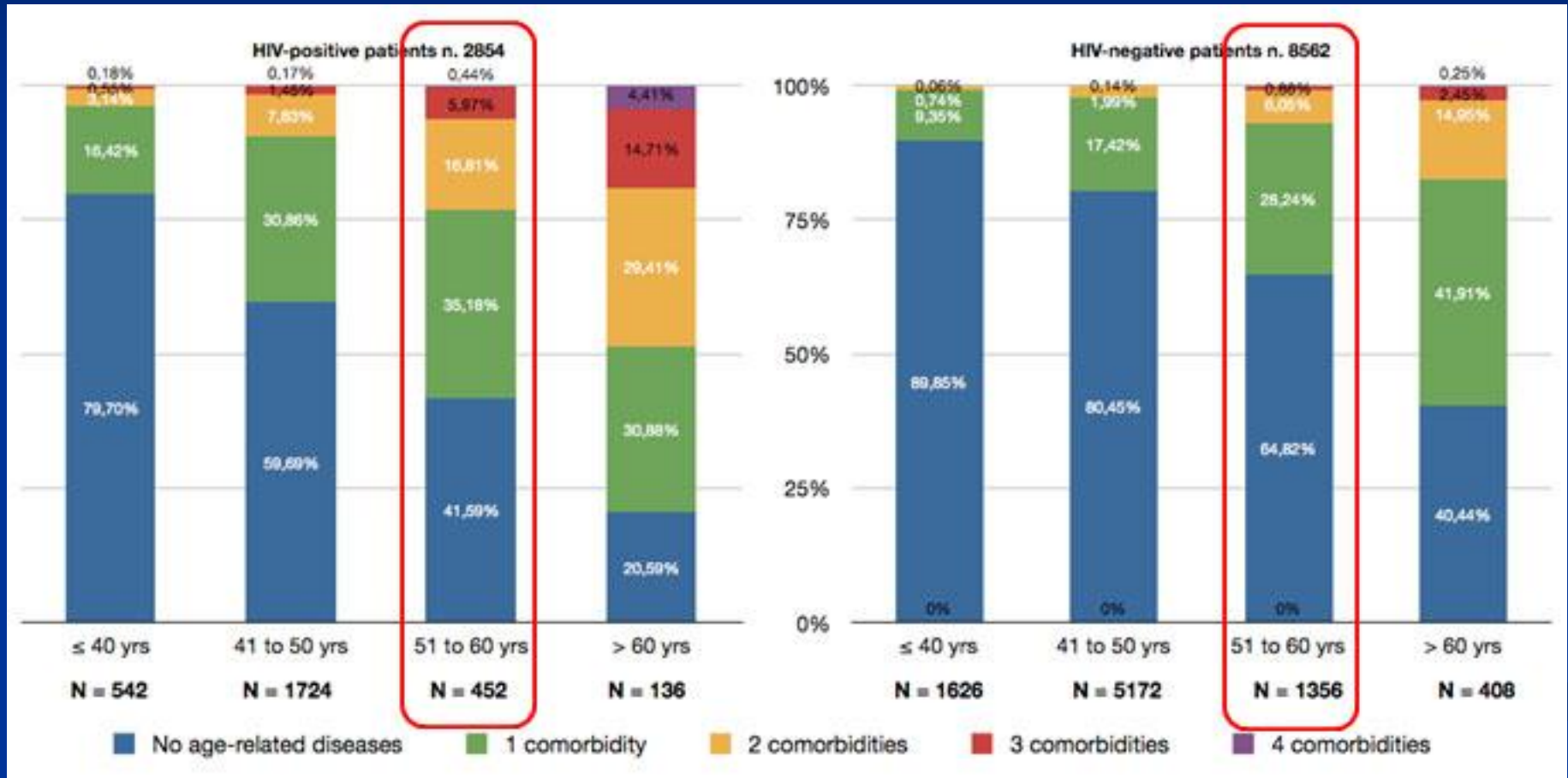
- Le Comorbidità Non-HIV diventano sempre più importanti nella cura dell'HIV, particolarmente

Malattia Cardiovascolare  
M. Renale Cronica/Ipertensione  
Osteoporosi  
Diabete Mellito  
Neoplasie Non-AIDS



- Molti di questi eventi “non-HIV” sono di frequente correlati all’invecchiamento

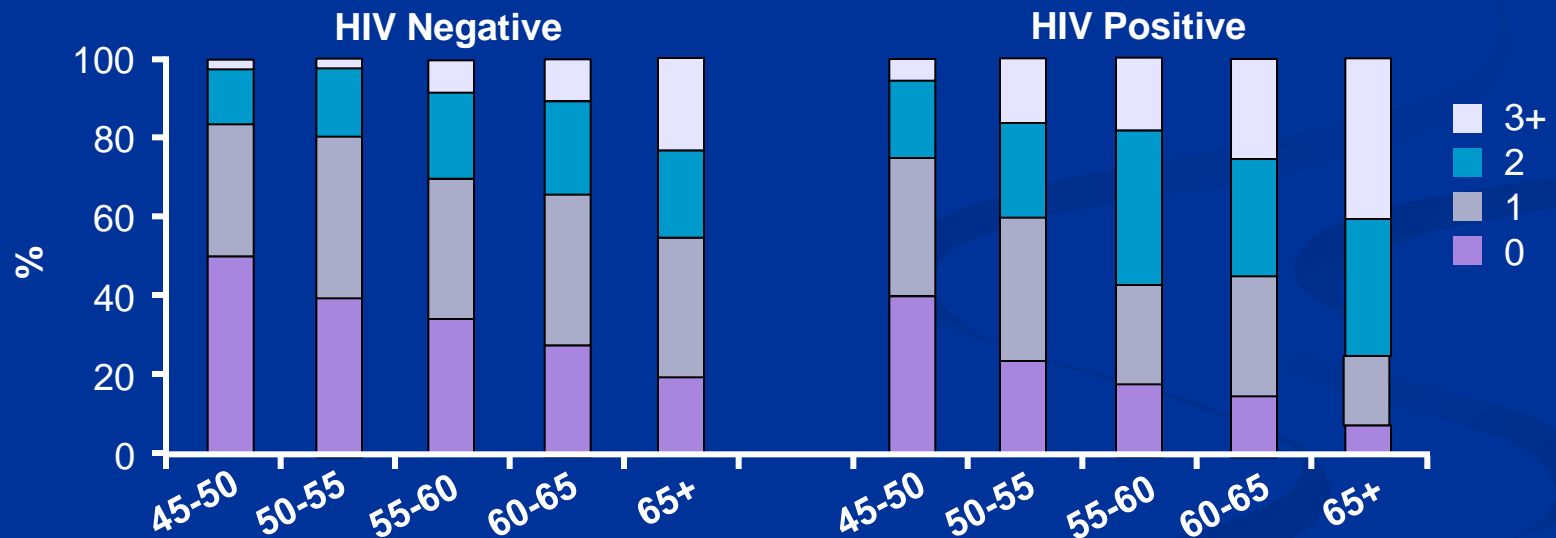
# Confronto della prevalenza di poli-patologie tra la popolazione generale e una coorte di pazienti HIV-positivi



# HIV e Invecchiamento

- Studio di coorte di HIV e comorbidità in Olanda (N = 452 HIV-negativi e 489 HIV-positivi)
- Significativamente più frequenti in HIV: **Ipertensione, Angina, IMA, PVD, Mal. epatiche, CRF e Cancro**

Number of Comorbidities per Patient



Mean Number of Age-Associated Noncommunicable Comorbidities

0.68 0.80 1.03 1.15 1.47 0.89 1.35 1.52 1.65 2.04

Number of Participants

Schouten J, et al. *AIDS* 2012. Abstract THAB0205. 166 108 70 53 34 159 111 86 62 52



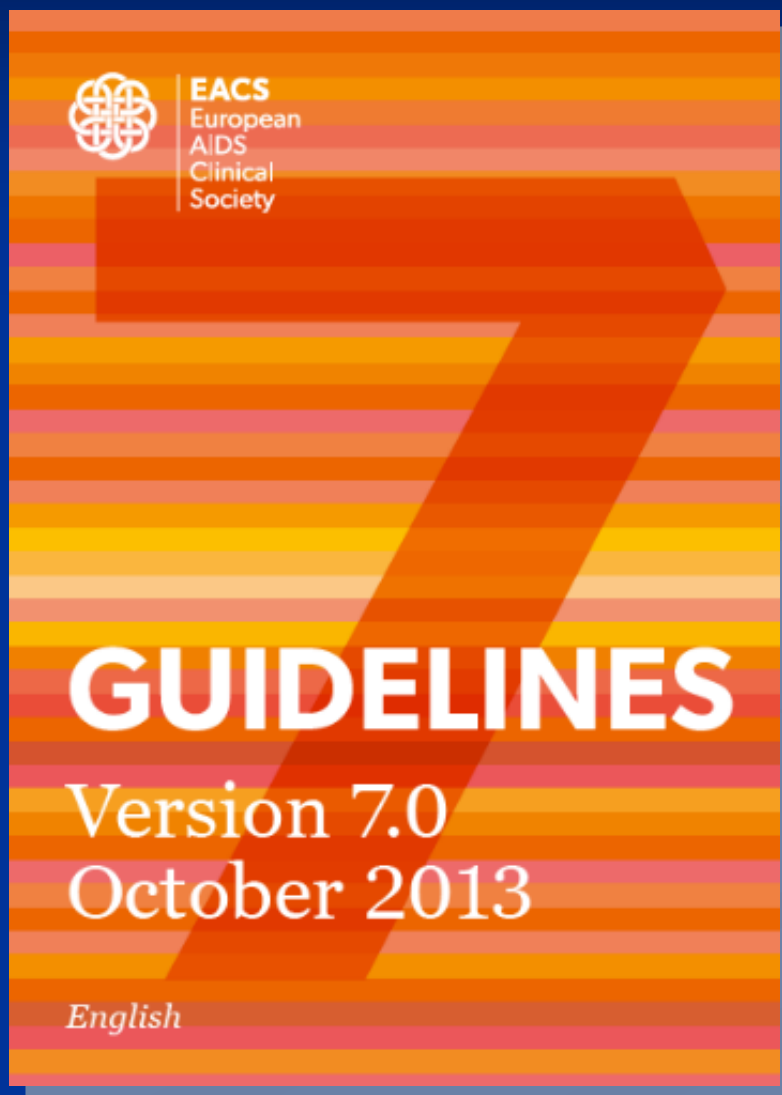
# Le Comorbidità si verificano ad Età Simile ma con Frequenza Aumentata nei Paz. con HIV

- Subanalisi dello Studio della Coorte dei Veteran's Aging
  - Rischio di esito età-correlato (IMA, ESRD, Cancri non-AIDS definenti) per status HIV
  - Tassi più elevati di **IMA, ESRD, cancro HIV-associati** vs adulti HIV-non infetti
- **La diagnosi di cancro HIV-associato è posta ~ 7 mesi prima negli adulti con HIV vs pazienti senza HIV**

Outcome	Adjusted Mean Difference in Age, Yrs	Risk aIRR (95% CI)
MI	-0.04 (-0.62 to 0.54)	<b>1.81</b> (1.49-2.20)
ESRD	-0.23 (-0.69 to 0.23)	<b>1.43</b> (1.22-1.66)
HIV-associated cancers*	-0.57 (-0.93 to -0.21)	<b>1.84</b> (1.62-2.09)
Other cancers	-0.45 (-0.78 to -0.12)	<b>0.95</b> (0.85-1.06)

\*Included anal, Hodgkin's lymphoma, liver, lung, oral cavity, and pharynx.

# Part III Prevention and Management of Co-morbidities in HIV-positive Persons



The HIV and Aging Consensus Project

# Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV

Sponsored by

American Academy of HIV Medicine

AIDS Community Research Initiative of America

Supporting Partner:

American Geriatrics Society

**Christine K Abrass MD<sup>1,3</sup>** University of Washington School of Medicine, Division of Gerontology and Geriatric Medicine Seattle WA

**Jonathan S Appelbaum MD, AAHIVS<sup>1,3</sup> (Co-Principal Investigator)** Director, Internal Medicine Education, Florida State University College of Medicine Tallahassee FL

**Cynthia M Boyd MD<sup>1,3</sup>** Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Geriatric Medicine and Gerontology Department of Medicine, Baltimore MD

# Coorte ICONA: Normalizzazione del Rapporto CD4/CD8 e Eventi Non-AIDS

- Analisi di **3236** paz. con virosoppressione in ART e tasso di CD4/CD8  $\leq 0.8$ 
  - 458 paz. raggiungono CD4/CD8  $\geq 1$
  - Tempo Mediano di normalizzazione: **10.1** anni
  - I pazienti più giovani, coloro che hanno iniziato ART in anni recenti e quelli con CD4+ più elevati hanno maggiore probabilità di normalizzare
- **Il tasso attuale CD4/CD8 predice l'incidenza della progressione clinica** (Eventi seri non-AIDS o tutte le cause di morte)
  - Rimane predittivo dopo aggiustamento per CD4+ attuali

Time	Probability of CD4/CD8 Normalization (95% CI)
1 yr	4.4 (3.7-5.2)
2 yrs	11.5 (10.2-13.0)
Current CD4/CD8 Ratio	Incidence of Clinical Progression (95% CI)
< 0.30	4.8 (3.9-5.9)
0.30-0.45	2.4 (1.9-3.1)
> 0.45	2.0 (1.7-2.3)



# L'infezione da HIV è Associata a Tassi più Elevati di CVD

- **Coorte Kaiser Permanent:** Il tasso di ospedalizzazione per CHD e di IMA sono significativamente più elevati nei pazienti con HIV vs controlli<sup>[1]</sup>
- **Partners HealthCare System:** Tassi di IMA più elevati nei pazienti con HIV <sup>[2]</sup>
- **Meta-analisi della letteratura:** RR 1.61 per CVD nei pazienti HIV non trattati vs controlli non infetti; RR 2.0 per CVD nei paz con HIV trattati vs controlli<sup>[3]</sup>
- **VA Ageing Cohort:** Veterani HIV-positivi ad aumentato rischio di IMA vs non-infetti  
(HR: 1.48; 95% CI: 1.27-1.72)<sup>[4]</sup>
  - Excess risk restava tra i paz con VL < 500 c/mL (HR: 1.39; 95% CI: 1.17-1.66)
- **Problematico: basso tasso di eventi** anche nelle coorti più ampie
  - Studio DAD: 517 IMA in 33,347 paz studiati per 5.1 anni = **3/1000 PY**<sup>[5]</sup>
  - **Studi non disegnati per evidenziare il CVD/dati incompleti (es: fumo)**

# La ART Prolungata può Aumentare il Rischio CV

- Nello **Studio dei VA**, l'**introduzione di ART** è associata a diminuzione dei ricoveri per malattie cardio/cerebrovascolari (da 1.7 a 0.9/100 PY)<sup>[1]</sup>
- Nello studio DAD, la **ART è associata indipendentemente** con **26% di aumento del tasso relativo di IMA per anno di esposizione (sebbene il rischio assoluto di IMA era basso)**<sup>[2]</sup>
  - **L'uso di PI** è associato a un tasso relativo di IMA per anno di **1.16** (95% CI: 1.10-1.23)
  - Il **tasso Relativo di IMA** per anno di esposizione alla ART si riduceva lievemente dopo aggiustamento per **livelli lipidici (1.10; 95% CI: 1.04-1.18)**<sup>[3]</sup>
- **Abacavir**: alcuni ma non tutti gli studi dimostrano un aumentato rischio di IMA con un uso recente<sup>[4-9]</sup>

# D:A:D Updated Cardiovascular Disease (CVD) Risk Model

## L'Uso Corrente di Abacavir Continua ad essere Un Fattore di Rischio Significativo per Predire il CVD

An update of the current D:A:D CVD prediction models based on Global CVD risk in order to tailor specifically to HIV-infected patients

Model Characteristics	2010 Model <sup>1</sup>	2013 Model <sup>2</sup>
No. Patients Free of CVD at Entry	22,625	32,663
No. CVD / CHD / MI Events	663 / 554 / 387	1,010 / 666 / 493
Time at Risk (pt-yrs follow-up)	106,821	186,365
<b>Abacavir (current exposure)</b> <b>HR (95%CI)</b>	<b>1.63 (1.38-1.92)</b>	<b>1.47<sup>†</sup></b>

CHD=Coronary Heart Disease; MI=Myocardial Infarction; HR=Hazard ratio; pt-yrs=patient-years. † 95% CIs not shown

- The **updated D:A:D models** more accurately predicted 5-year risk of CVD in comparison to the Framingham model

With an additional 80,000 pt-yrs of follow-up and more MI events, ABC exposure continues to be a significant CVD risk factor

1. Friis-Møller N, et al. European J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2010

2. Friis-Møller N, et al. EACS 2013; Brussels, Belgium. #PS1/3.



# IMA nello Studio D.A.D. al 1° Feb 2013

	MI	Person years	Rate/100 PYRS
<b>Cohort</b>	<b>941</b>	<b>367,559</b>	<b>0.26 [0.24-0.27]</b>
- Current ABC use	341	71,917	0.47 [0.42-0.52]
- Not on ABC	600	295,642	0.21 [0.19-0.22]
<b>Pre-march 2008, cohort</b>	<b>672</b>	<b>210,250</b>	
- Current ABC use	247	40,833	0.61 [0.53-0.68]
- Not on ABC	425	169,417	0.25 [0.23-0.28]
<b>Post-march 2008, cohort</b>	<b>269</b>	<b>157,309</b>	
- Current ABC use	94	31,084	0.30 [0.24-0.36]
- Not on ABC	175	126,225	0.14 [0.12-0.16]

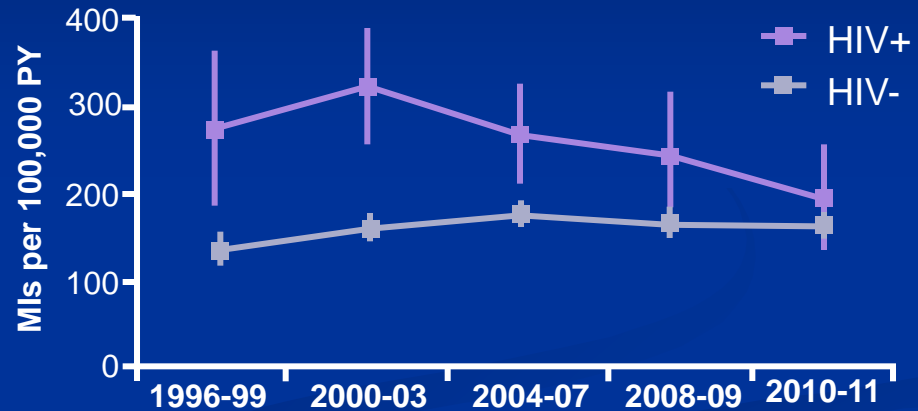
**4904 i nuovi pazienti arruolati (359 in ABC)**

# Abacavir e IMA: limiti degli studi di coorte

Studio	Disegno	Pazient	Esposti ad ABC	Età media dei Paz in ABC	Media anni F-up	Fattori di rischio CV al basale
DAD	Coorte	33,347	N/A	48 (uso recente di ABC e IMA)	4.7	Non aggiustamenti per IDU o CKD; rischio CVD più elevato nei pazienti in ABC
Danish	Coorte	2,952	1,761	39.1	6.5	Nessuna informazione su fumo e uso di farmaci
SMART	Coorte	5,472	1,019	45	N/A	Pazienti con fattori di rischio CVD $\geq 5$ erano 18%, 17%, e 14% per coloro che assumevano ABC, DDI e altri NRTI
VA (Bedimo)	Coorte	19,424	1,760	46.2	3.9	CKD associate con IMA e CVE
ANRS	CasoControllo	289 (casi)	N/A	47	N/A	I casi avevano più fattori di rischio CV; l'associazione di ABC e IMA scompariva quando l'analisi si limitava ai paz. che non usavano cocaina e IDU

# Coorte Kaiser: Incidenza di IMA in Pazienti HIV+ vs HIV- Ospedalizzati

- Analisi Retrospettiva della Coorte Kaiser tra il 1996-2011 per diagnosi di IMA
- HIV-/HIV+ paz accoppiati 10:1
- Tassi di IMA in HIV+ e HIV- **convergono** nel tempo
  - **40%** di incremento di rischio di IMA in paz HIV+ totali, ma non si osserva differenza negli anni più recenti



Framingham Risk Score Components, 2010-11	HIV+	HIV-	<i>P</i> Value
Mean Framingham score, 10-yr risk of MI, %	9.2	9.6	< .001
Male, %	90.7	90.4	.42
Mean age, yrs			
TC > 200 mg/dL, %	30.0	39.6	< .001
HDL-C < 40 mg/dL, %	39.4	26.2	< .001
Hx of hypertension, %	28.5	26.2	< .001
Hx of smoking, %	48.7	34.9	< .001

# Riduzione della Mortalità dopo IMA nello Studio D:A:D

Outcome	Yr of MI				
	1999-2002	2003-2004	2005-2006	2007-2008	2009-2011
MI, n	212	194	157	171	110
Died in first mo, %	26.4	24.7	19.8	16.4	8.2

- Riduzione del rischio di mortalità negli anni più recenti
  - OR non aggiustato: **0.88** (95% CI: 0.83-0.94)
  - Persiste quando aggiustato per le caratteristiche al baseline, OR: 0.88 (95% CI: 0.83-0.94)
  - La riduzione non è più presente quando si aggiusta anche per uso di procedure invasive e/o farmaci nel primo mese post-IMA, OR: **1.02** (95% CI: 0.94-1.10)
- **Suggerisce una riduzione, nel breve termine, della mortalità per IMA dovuta soprattutto ad un migliore trattamento**

# HIV e CVD: Importanza dei Fattori di Rischio Tradizionali

- I fattori di rischio tradizionali sono comuni tra i pazienti con HIV [1]
- A5260s: i fattori di rischio tradizionali predicono la IMT e FMD vs marcatori immunologico/infiammatori[2]

Studio DAD: Fattori di rischio <sup>[1]</sup>	RR di MI (95% CI)
Pregresse CVD	4.64 (3.22-6.69)
Fumo attuale	2.92 (2.04-4.18)
DM	1.86 (1.31-2.65)
Ipertensione	1.30 (0.99-1.72)
CHOL Tot	1.26 (1.19-1.35)

# Gestione del Rischio Cardiovascolare (CV) nei Soggetti con HIV in Europa

To describe the patterns of CV risk and successful risk modification in a European HIV cohort (EuroSIDA)

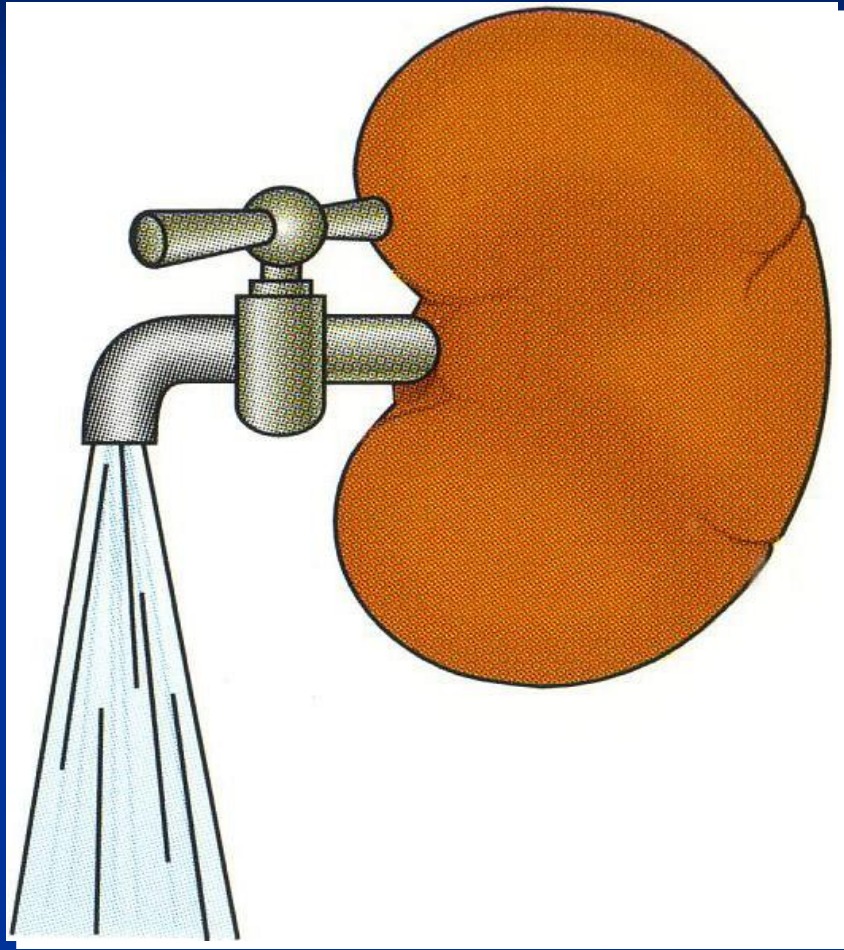
## Prevalence of CV Risk at Baseline

Total N=5719	n (%)
Current Smokers	2733 (48)
High Cholesterol	2714 (47)
Hypertensive	1794 (31)
Overweight	1680 (29)
5-Year CV risk >5%	1140 (20)

## Successful CV Risk Modification

Risk Factor Modified	n/N (%)
Blood Pressure	819/1533 (46)
Smoking	803/2709 (30)
Body Mass Index	418/1663 (25)
Cholesterol	172/910 (19)

- Prevalence of **CV risk was high** in this cohort
- **28%** of patients with low CV risk at baseline **developed high CV risk** (5-year CV risk >5%) during follow up
- Successful modification of CV risk could only be achieved **in approximately half** of the patients



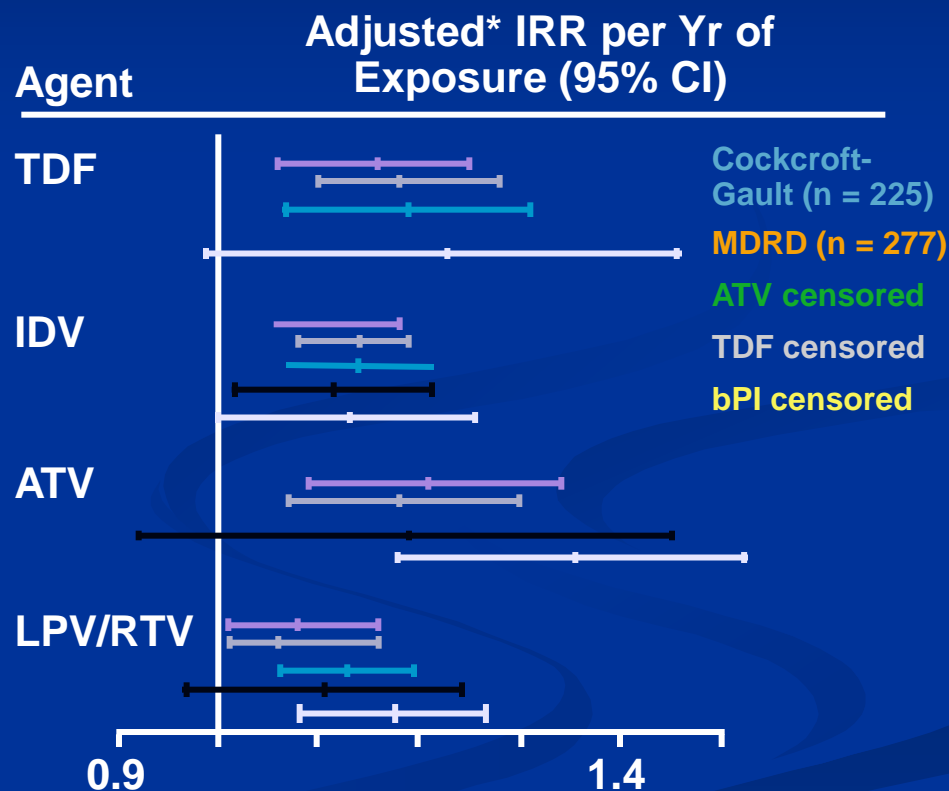
# HIV e Malattia Renale nell'Era della ART

- La **prevalenza aumenta**<sup>[1]</sup>
  - L'aumento della Malattia Renale Cronica è dovuta alle comorbidità come **diabete e ipertensione**
- Comprende entità sia HIV, sia non-HIV correlate
- E' un **predittore indipendente** di eventi cardiovascolari e di mortalità<sup>[2]</sup>
- Ha implicazioni rispetto al dosaggio dei farmaci e tossicità
  - Include i farmaci antiretrovirali
- Il **trapianto renale** è divenuta una scelta per i pazienti HIV-positivi che sviluppano ESRD



# Esposizione Cumulativa agli ARV e Rischio di CKD nella Coorte EuroSIDA

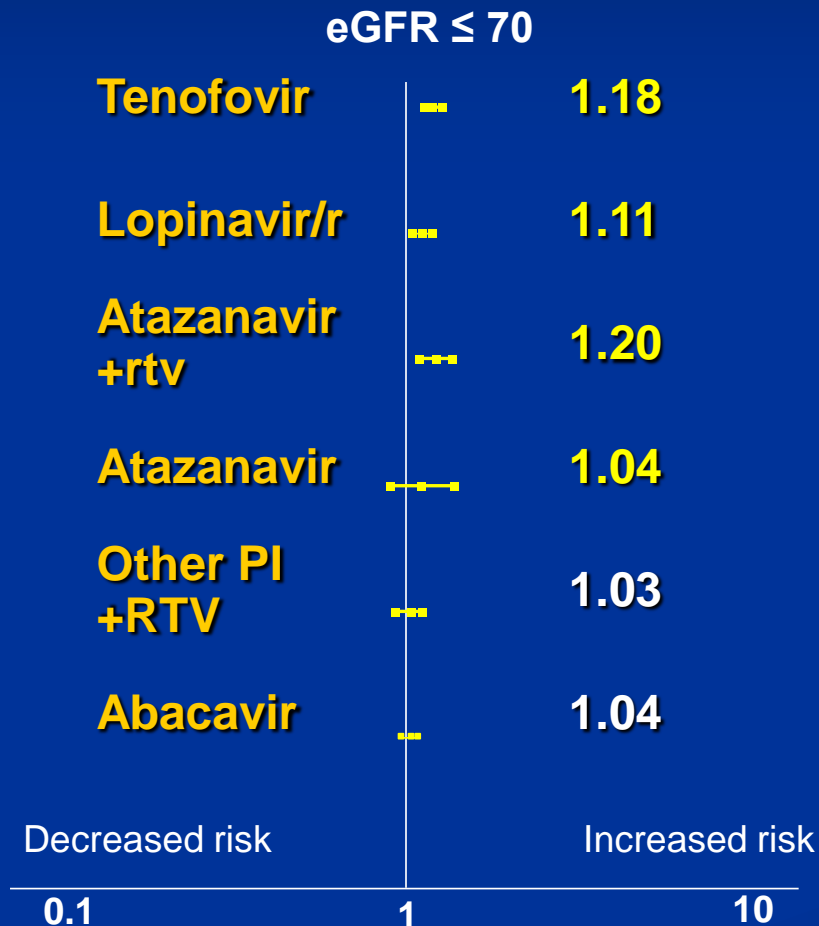
- **6843** HIV-infected pts with  $\geq 3$  serum creatinine measures and corresponding body weight measures from EuroSIDA study
  - 21,482 pt-yrs follow-up
- Cumulative exposure to **TDF, ATV, LPV/RTV, or IDV** each associated with increased risk of CKD
- Risk of CKD after stopping TDF remained elevated for 1 yr
  - Within 12 mos: IRR 4.05 (2.51-6.53)
  - After 12 mos: IRR 1.12 (0.63-1.99)
- Risk of CKD after stopping ATV or LPV/RTV similar to pts never exposed



\*Adjusted for baseline eGFR, AIDS during follow-up, use of nephrotoxic drugs, current CD4+, age, HIV-1 RNA, any CV event, arterial hypertension, diabetes, HCV coinfection, non-AIDS malignancy, and patient sex.

# Incidence Rate Ratio (95% CI): eGFR $\leq$ 70

Prospective cohort (N=49,734) from participating cohorts in EU, USA & Australia



- TDF, ATVr and LPV/r experienced increased rates of eGFR  $\leq$ 70 with increased lengths of exposure, whereas,  $\geq$ 12 months after drug discontinuation the rates approached risk rates as those never exposed to ARVs
- **Traditional renal risk factors** and **HIV-related factors** were also associated with eGFR  $\leq$ 70
  - **Age** (every 10 yrs increase), **diabetes**, **lower CD4**

\* Adjusted for gender, race, HIV risk group, enrolment cohort, Prior AIDS, HBV/HCV status, smoking status, hypertension, diabetes, prior CV event, baseline eGFR, age (per 10 yrs), CD4 per doubling/nadir, VL and exposure to TDF, IDV, LPV/r, ATV, ATV+RTV, ABC and other PI+RTV

## Predictors of Progression, Stabilisation, or Improvement of eGFR After Chronic Renal Impairment

Lene Ryom<sup>1</sup>, Amanda Mocroft<sup>2</sup>, Ole Kirk<sup>1</sup>, Peter Reiss<sup>3</sup>, Michael Ross<sup>4</sup>, Olivier Moranne<sup>5</sup>, Philippe Morlat<sup>6</sup>, Colette Smith<sup>2</sup>, Christoph A. Fux<sup>7</sup>, Jens D. Lundgren<sup>1</sup>, on Behalf of the D:A:D Study Group

<sup>1</sup>Copenhagen HIV Programme and Epidemiklinikken M5132, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital and University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Sciences, Copenhagen, Denmark, <sup>2</sup>Infection and Population Health, University College London, London, United Kingdom, <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases and Department of Global Health, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, <sup>4</sup>Division of Nephrology, Mount Sinai School of Medicine, New York City, NY, United States, <sup>5</sup>Nephrology and Public Health Departments, CHU de Nice, Nice, France, <sup>6</sup>Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, <sup>7</sup>Clinic for Infectious Diseases and Hospital Hygiene, Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland

**Results:** Of 1237 persons developing CRI, 23.2% improved eGFR, 69.0% stabilised and 7.8% progressed at 12-24 months after CRI. Those on TDF at time of CRI had lower odds of better eGFR outcomes compared to those never exposed to TDF, while those off TDF for >12 months at time of CRI had higher odds of better outcomes (figure). Similar trends were seen for ATV/r, LPV/r and other PI/r, but not ATV or ABC. Censoring follow-up for nephrotoxic ARVs used concomitantly (i.e. those on TDF for concomitant ATV/r use) showed similar results. Older persons (adjusted odds 0.61/10 yrs [95%CI 0.50-0.70]) and those with slowly declining eGFR prior to CRI (0.72 [0.55-0.96],  $\leq 10$  vs.  $>10$ /yr) had significantly lower odds of better eGFR outcomes, while those with diabetes for >5 yrs had marginally significant lower odds compared to non-diabetics (0.61 [0.36- 1.05]). No HIV-related factors were associated with better eGFR outcomes.

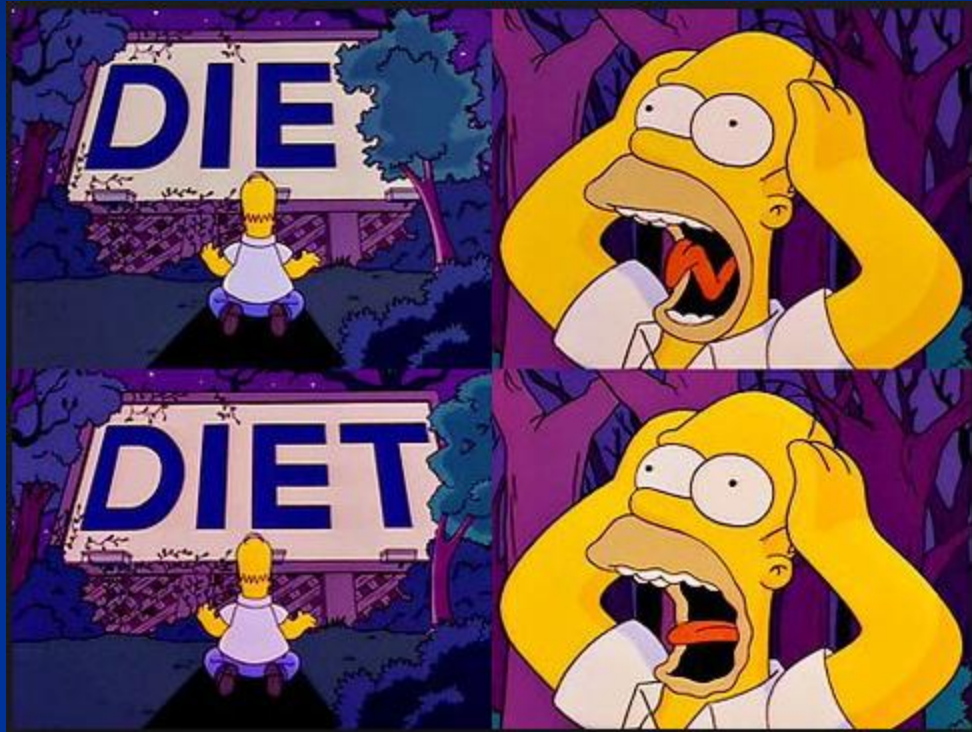
**Conclusions:** Use of TDF, ATV/r, LPV/r and other PI/r, older age, diabetes and slowly declining eGFR were associated with decreased odds of better eGFR outcomes in HIV-positive persons after CRI. TDF discontinuation prior to CRI was associated with better eGFR outcomes, suggesting TDF associated eGFR decline may be halted or reversed with early cessation. There was some suggestion that this may also be true for ATV/r, LPV/r and other PI/r.

# Modifica della ART in Pazienti con HIV e CKD

- NRTI generalmente richiedono aggiustamento del dosaggio in pazienti con malattia renale
  - Eccezione: abacavir
- Tra i PI, sono state riportate tossicità renali soprattutto con ATV, IDV, e LPV/r<sup>[1]</sup>
- Le Tossicità Renali sono rare con NNRTI, Inibitori dell'Entry e Inibitori dell'Integrasi
- Modifiche del eGFR si verificano con i nuovi booster come cobicistat<sup>[2-4]</sup>
  - Inibisce la secrezione renale di creatinina ma non incide sul eGFR attuale

# Considerazioni per il Trapianto Renale

- ART stabile
  - Necessario pianificare per possibili interazioni farmaco-farmaco con la terapia post-trapianto
  - PI e TDF non sono farmaci preferiti nei pazienti “renali” e dovrebbero essere sostituiti, se possibile, prima del trapianto
- CD4+ > 200 cell/mm<sup>3</sup>
- HIV-1 RNA non rilevabile



# I Problemi Endocrini e Metabolici aumentano con l'Invecchiamento

Diabete mellito

Dislipidemia

Ipogonadismo

Modifiche del  
grasso

Osteoporosi



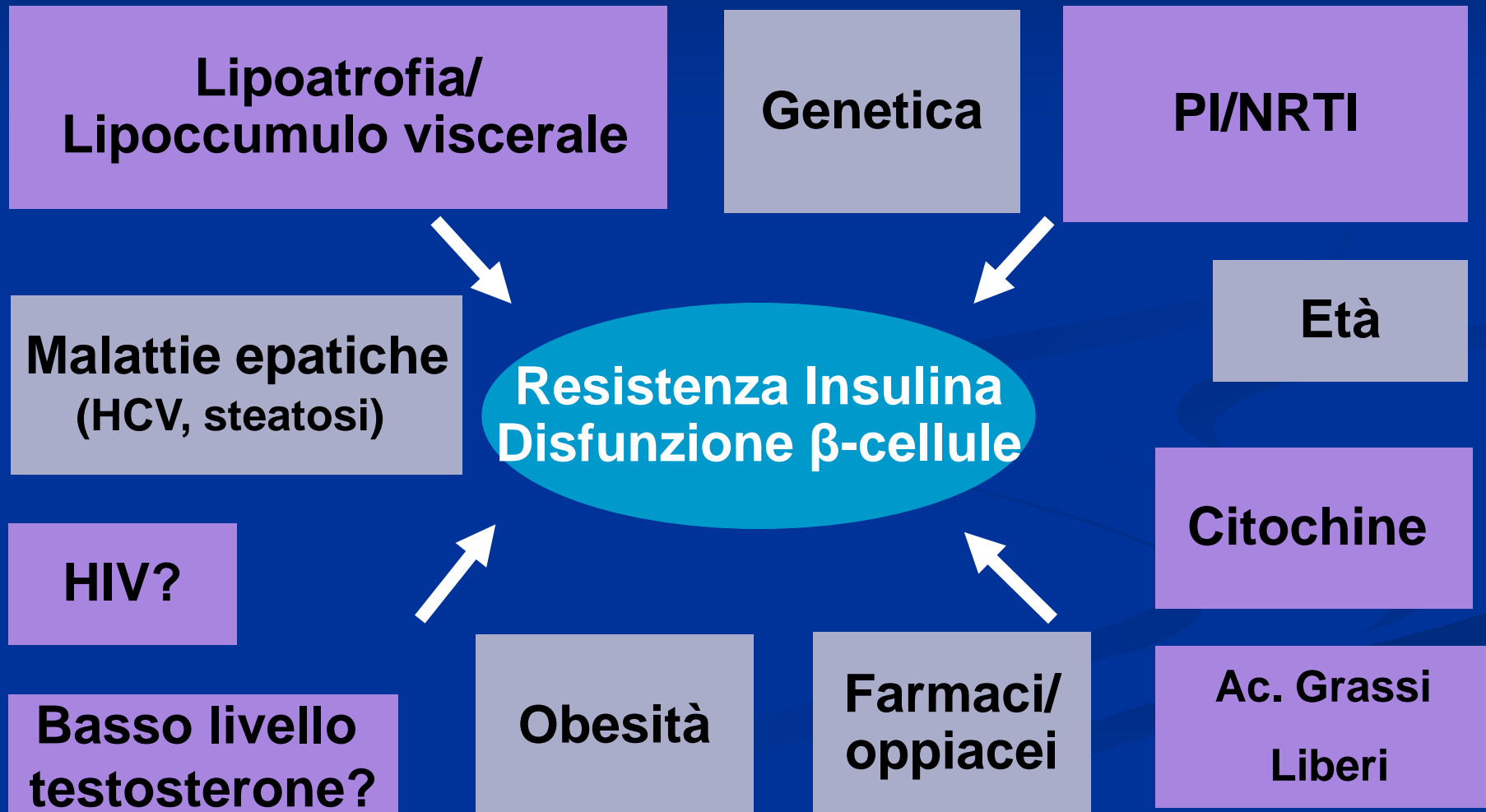
CVD

Declino Funzionale  
(Fragilità)

Fratture

QoL Ridotta

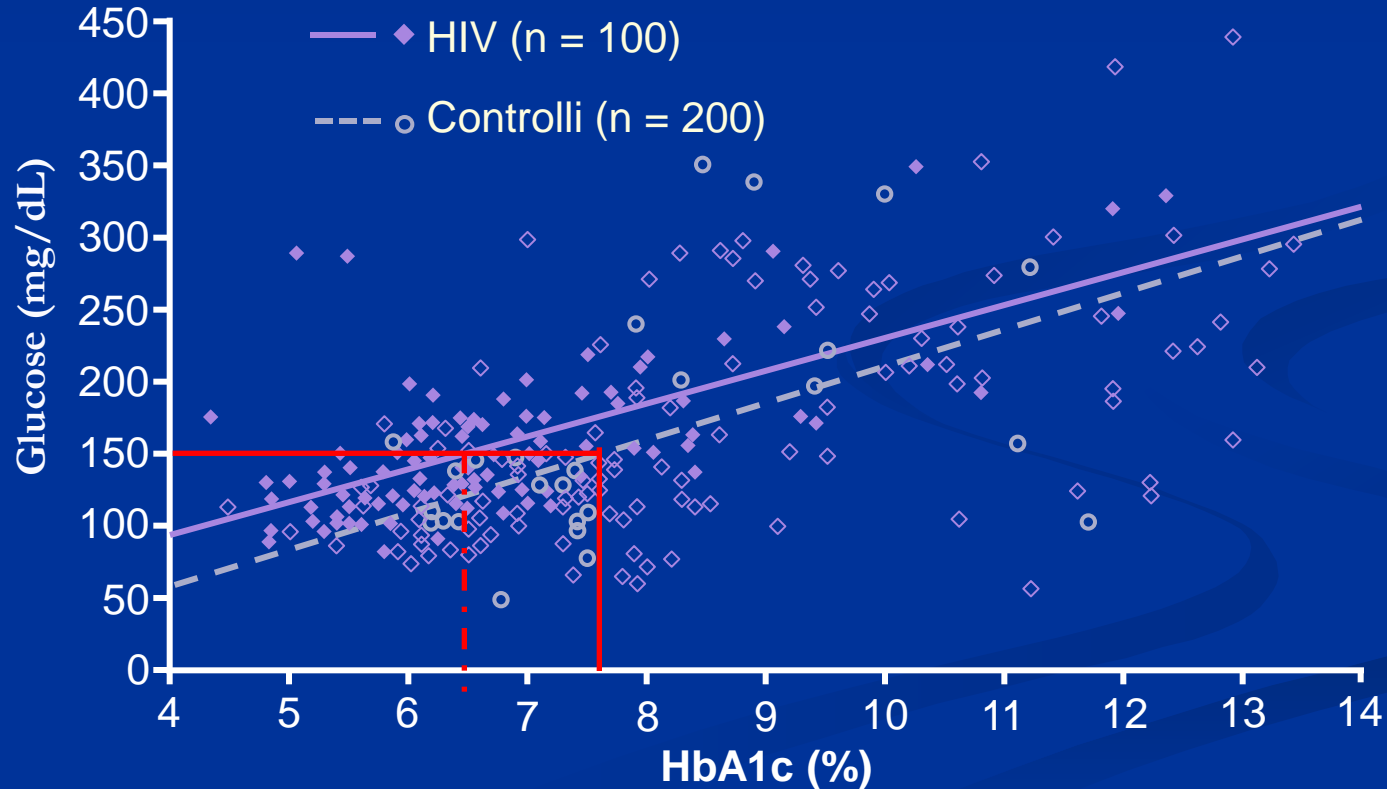
# Fattori Multipli possono Contribuire alla Patogenesi del Diabete nell' HIV





# HbA1c Sottostima la Glicemia nelle Persone con HIV

- Studio Prospettico Cross-Sezionale di 100 adulti con HIV e diabete tipo 2 (77%) o iperglicemia a digiuno (23%)



# HbA1c per la Prevenzione delle Complicanze del Diabete

< 7%

## L'individualizzazione è la chiave :

Controllo più stretto (HbA1c **6.0% to 6.5%**): nei più giovani, nei più sani

Controllo meno frequente (HbA1c **7.5% to 8.0%**): negli anziani, con ipoglicemia frequente, con comorbidità

Nel paziente HIV+ il livello di HbA1c dovrebbe essere più basso se la glicemia è sottostimata?  
Utilizzare la determinazione di fruttosamina?

# Ipogonadismo

- L'ipogonadismo è comune tra i maschi con HIV e la prevalenza aumenta con l'invecchiamento
- I segni e i sintomi clinici sono aspecifici

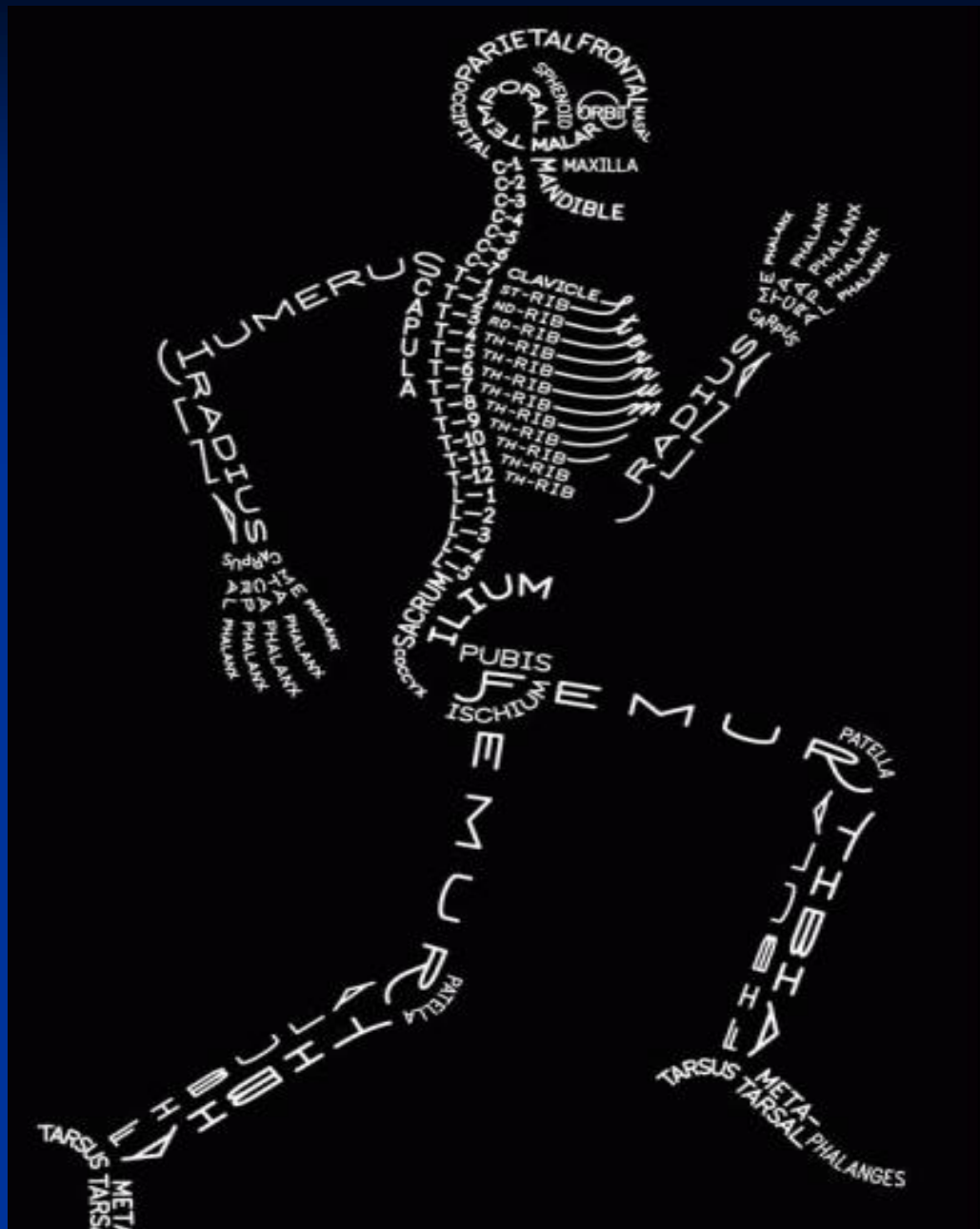
## Sintomi di Ipogonadismo

### Più Specifici

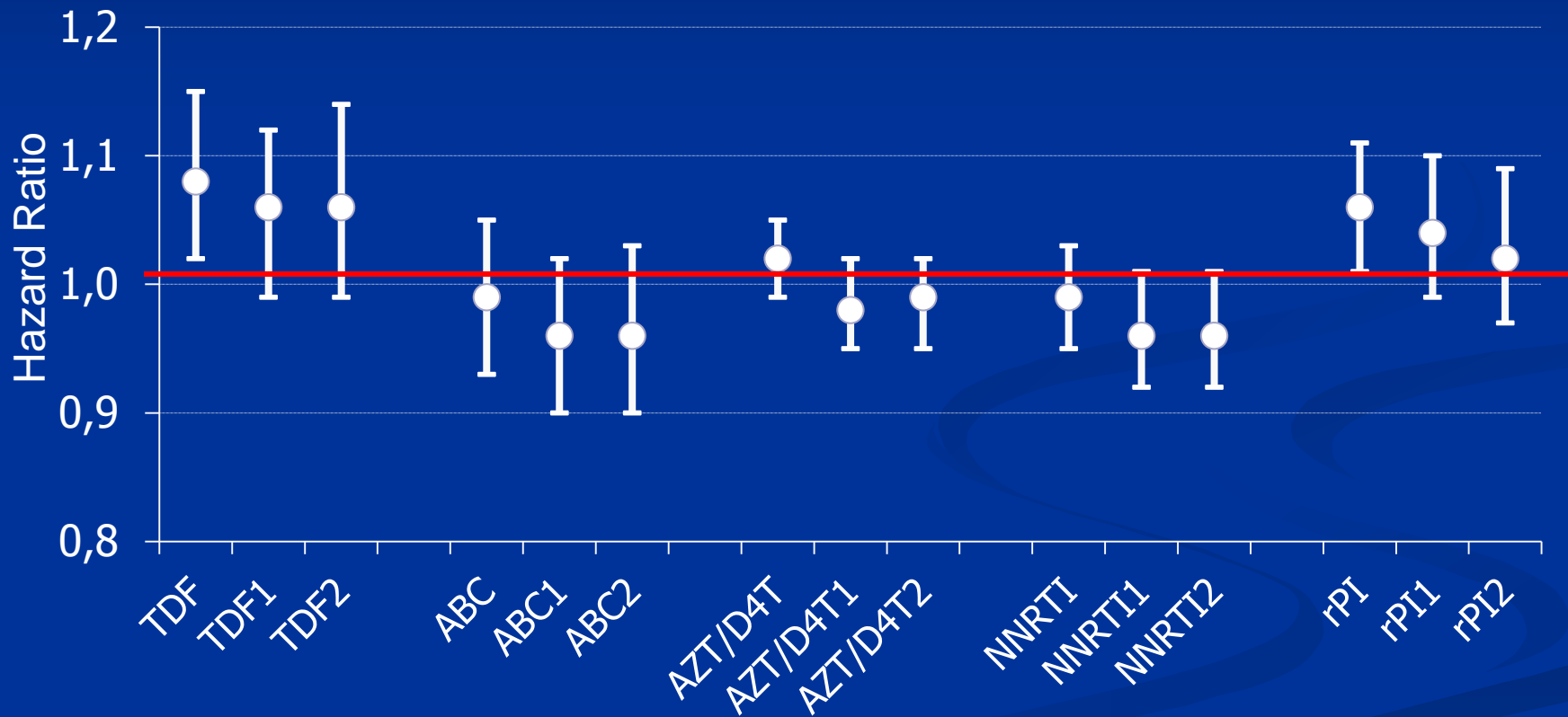
- ↓ libido
- ↓ erezioni spontanee
- Ginecomastia
- ↓ dei peli
- Testicoli piccoli
- Infertilità
- ↓ densità ossea, fratture
- Vampate

### Meno Specifici

- ↓ energia, motivazioni, fiducia
- Umore depresso
- Concentrazione/memoria scarse
- Disturbi del sonno
- Anemia
- ↓ massa e forza muscolari
- ↑ grasso corporeo
- ↓ prestazioni lavorative



# Esposizione ai Farmaci ARV e Rischio di Fratture Osteoporotiche: 1988-2009

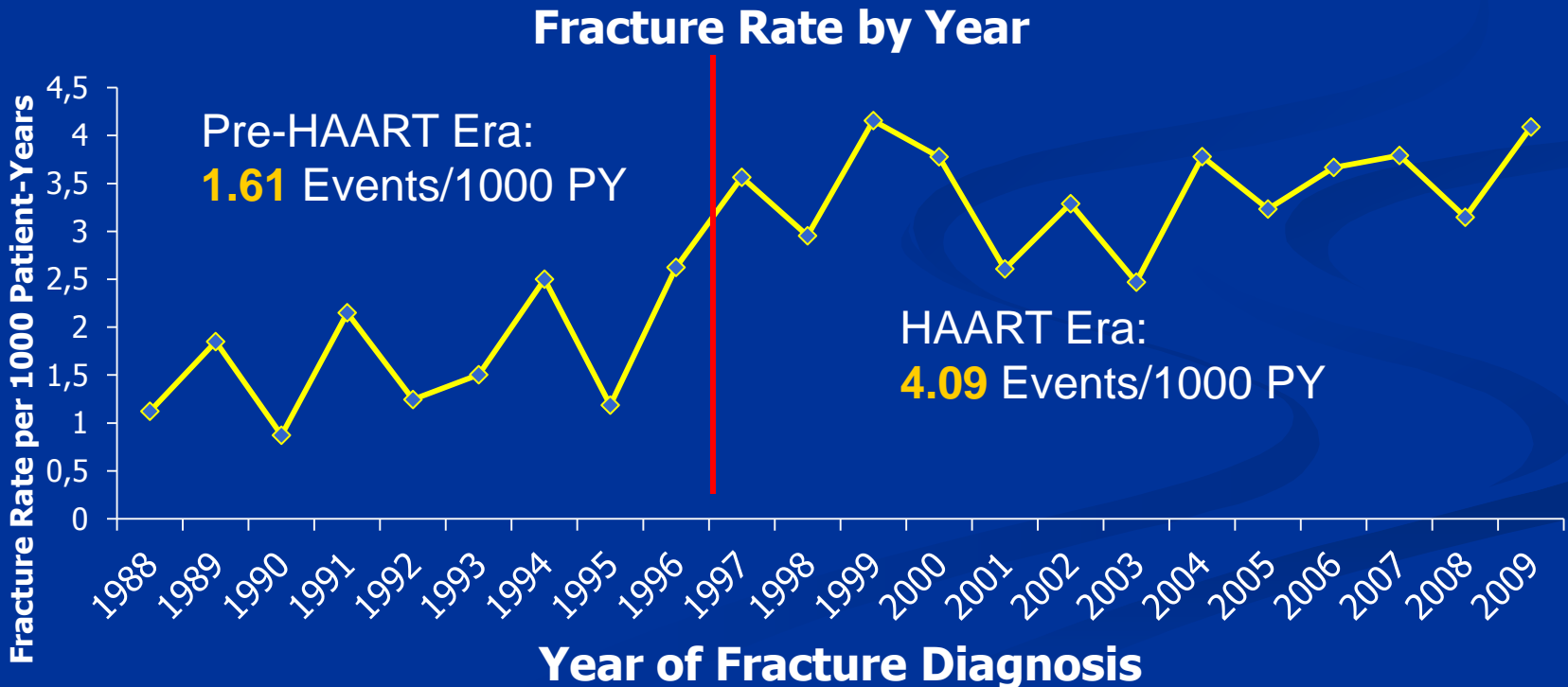


MV Model 1: Controlling for CKD, age, race, tobacco use, diabetes and BMI;

MV Model 2: Controlling for Model 1 variables + concomitant exposure to other ARVs.

# Cosa succede nell' Era HAART?

- Higher % of patients on ARVs, low viremia.
- Increased survival (and time at risk) and increased fracture rates



## Una Bassa Densità Minerale Ossea è Associata a Fratture negli Adulti con HIV

To characterize the association between baseline bone mineral density (BMD) and incident fractures in HIV-infected adults in two prospective cohorts (HOPS and SUN)

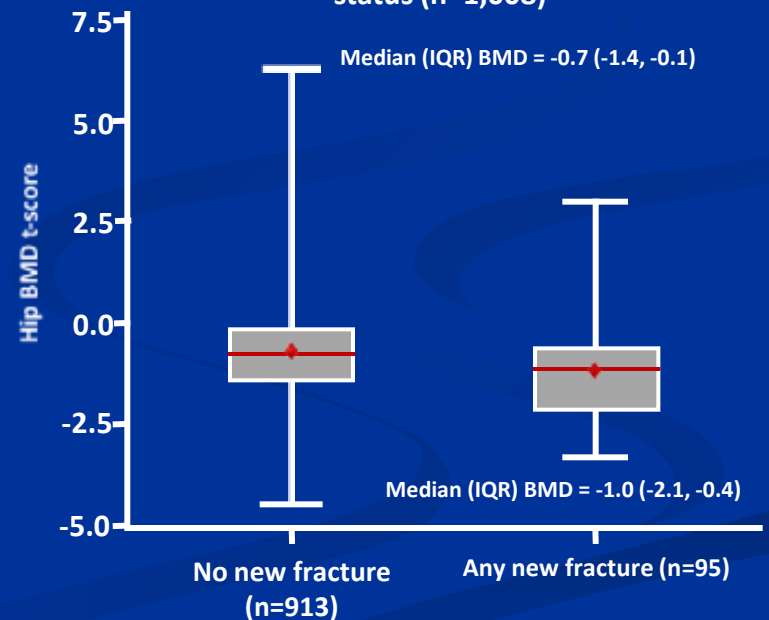
- A total of **1,008** patients were included with 5,032 patient-years of follow-up

Factors Associated with Incident Fracture  
(Multivariate Analysis)

Factor	HR (95%CI)	P-value
Osteoporosis	3.0 (1.5-6.3)	≤0.05
Age per 10 years	1.4 (1.1-1.7)	≤0.05
Current/prior smoker	1.5 (1.0-2.3)	≤0.05

- **Low BMD** significantly associated with
  - Age, male gender, white race, MSM, heterosexual risk, nadir CD4+ count, VL<400, HCV, prevalent fracture, incident fracture

Hip BMD T-score distribution by incident fracture status (n=1,008)



- Major new fractures include:
  - 2 hip, 5 spine, 11 forearm, 4 shoulder

# Bone Density Changes after Antiretroviral Initiation with Protease Inhibitors or Raltegravir

Todd T. Brown<sup>1</sup>, Carlee Moser<sup>2</sup>, Judith S. Currier<sup>3</sup>, Heather Ribaldo<sup>2</sup>, Jennifer Rothenberg<sup>4</sup>, Michael P. Dubé<sup>5</sup>, Robert Murphy<sup>6</sup>, James H. Stein<sup>7</sup>, Grace A. McComsey<sup>8</sup>, <sup>1</sup>Johns Hopkins University, <sup>2</sup>Harvard School of Public Health, <sup>3</sup>David Geffen School of Medicine at University of California - Los Angeles, <sup>4</sup>Social & Scientific Systems, Inc, <sup>5</sup>Keck School of Medicine at the University of Southern California, <sup>6</sup>Northwestern University, <sup>7</sup>University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, <sup>8</sup>Case School of Medicine

## Conclusions

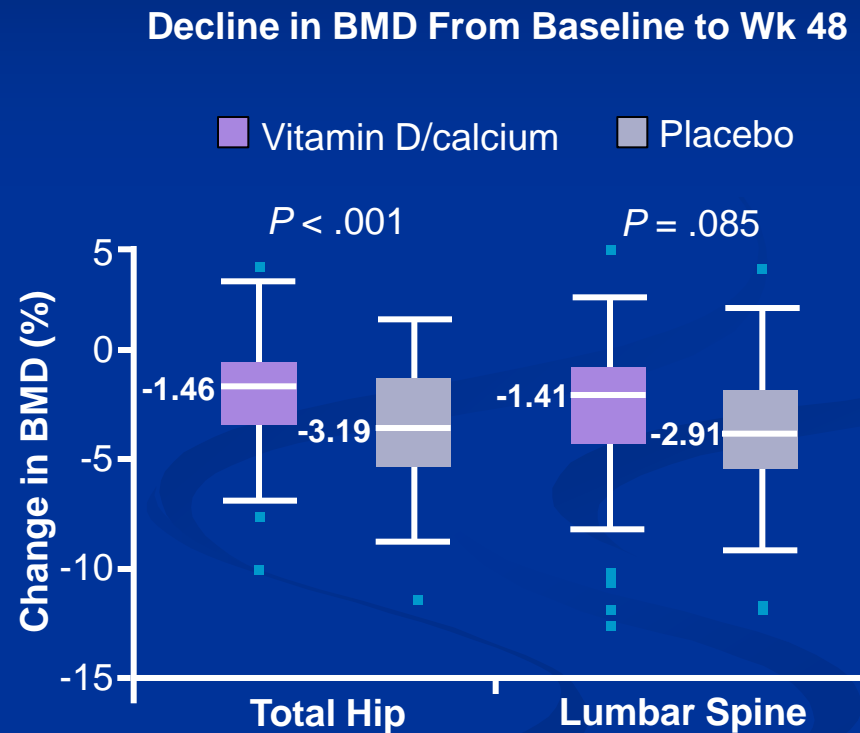
- In ART-naïve, HIV-infected individuals initiating ART with TDF/FTC, 96 week BMD losses at the lumbar spine and total hip were not different with ATV/r and DRV/r treatment.
- However, at these sites, BMD losses were less pronounced with RAL compared to the PIs, suggesting that RAL may have a more neutral effect on bone compared to PIs.
- At the total body, BMD loss was greater with ATV/r than DRV/r which deserves further investigation.
- Baseline markers of inflammation and immune activation were associated with increased BMD loss at the hip, independent of CD4 cell count and HIV-RNA level





# ACTG 5280: Alte Dosi di Vitamina D e Calcio Attenuano la Perdita di Osso nei Pazienti in EFV

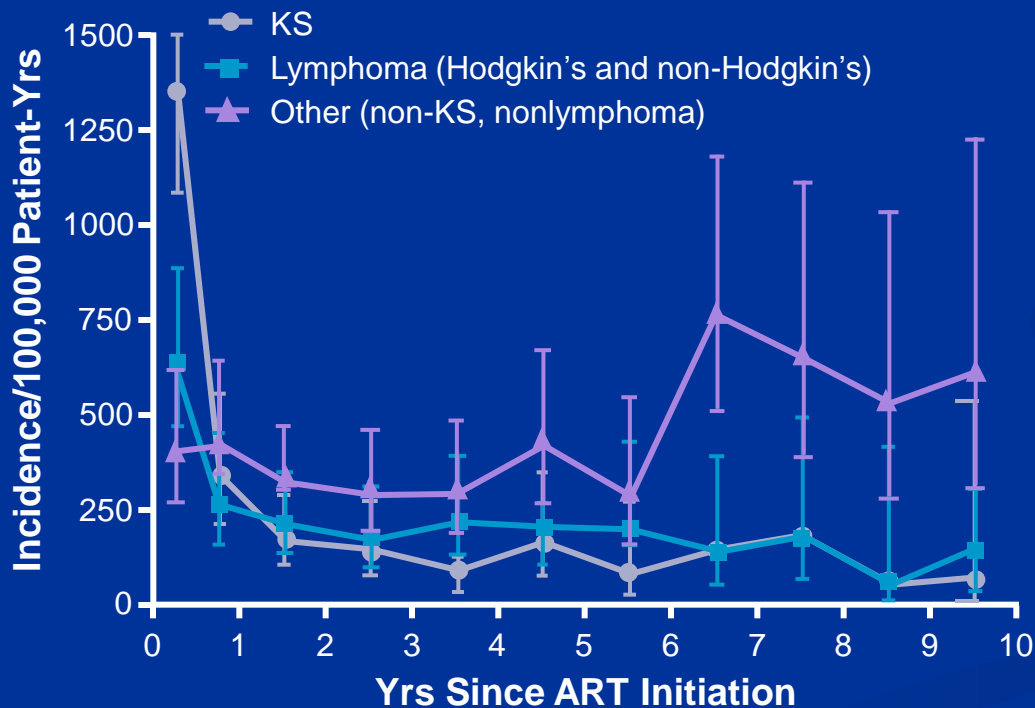
- Randomized, double-blind trial in pts initiating TDF/FTC/EFV with baseline vitamin D 10-75 ng/mL
  - Vitamin D3 4000 IU/day plus
  - Calcium carbonate 1000 IU/day
- Significant, **50% reduction in loss of hip BMD** at Wk 48 in treated pts
- Smaller nonsignificant difference in spine BMD in treated pts
- Smaller increase in markers of bone turnover in treated pts



Lower and upper edges of box indicate 25th and 75th percentiles; lines inside box indicate median.

# Predittori dell'Incidenza di Cancro durante la ART

- CNICS Studio di Coorte osservazionale (N = 11,485) di adulti USA che iniziano il primo regime HIV (contiene  $\geq 3$  ARV) tra il 1996 e 2011



- **Incidenza di KS** nei primi 6 mesi dopo la ART era più elevata nei paz con  $CD4+ < 200$  cells/mm<sup>3</sup>, poi diventava simile indipendentemente dalla conta dei CD4+
- Incidenza di **tutti i tumori** diminuiva con le modifiche dei CD4+ successive all'inizio della ART
  - Nella subanalisi, **nessun impatto dei CD4+sull'incidenza dei tumori non-definienti AIDS, nonvirus-relati**



## 14<sup>th</sup> European AIDS Conference/EACS

# Infection related and unrelated malignancies, HIV and the aging population

L Shepherd, A Borges, B Ledergerber, P Domingo, A Lazzarin, J Rockstroh, B Knysz, O Kirk, J Lundgren, A Mocroft  
On behalf of EuroSIDA in EuroCOORD

17<sup>th</sup> October 2013

# Background

ART → Sopravvivenza più lunga → Invecchiamento

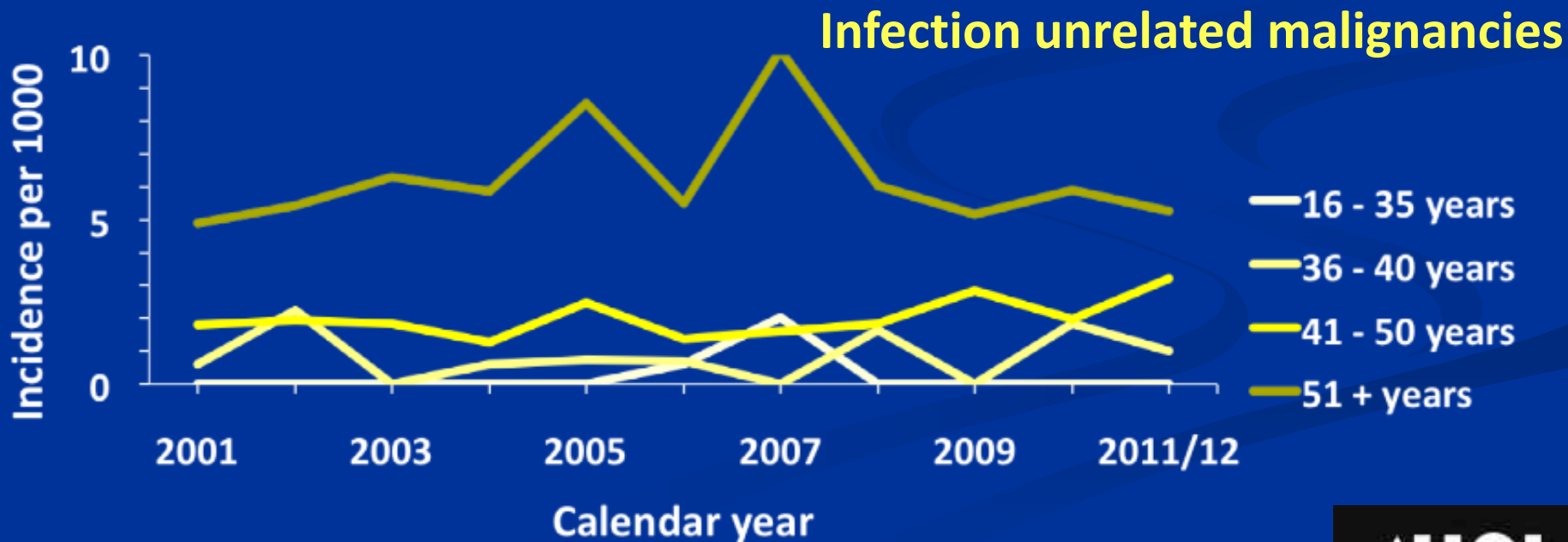
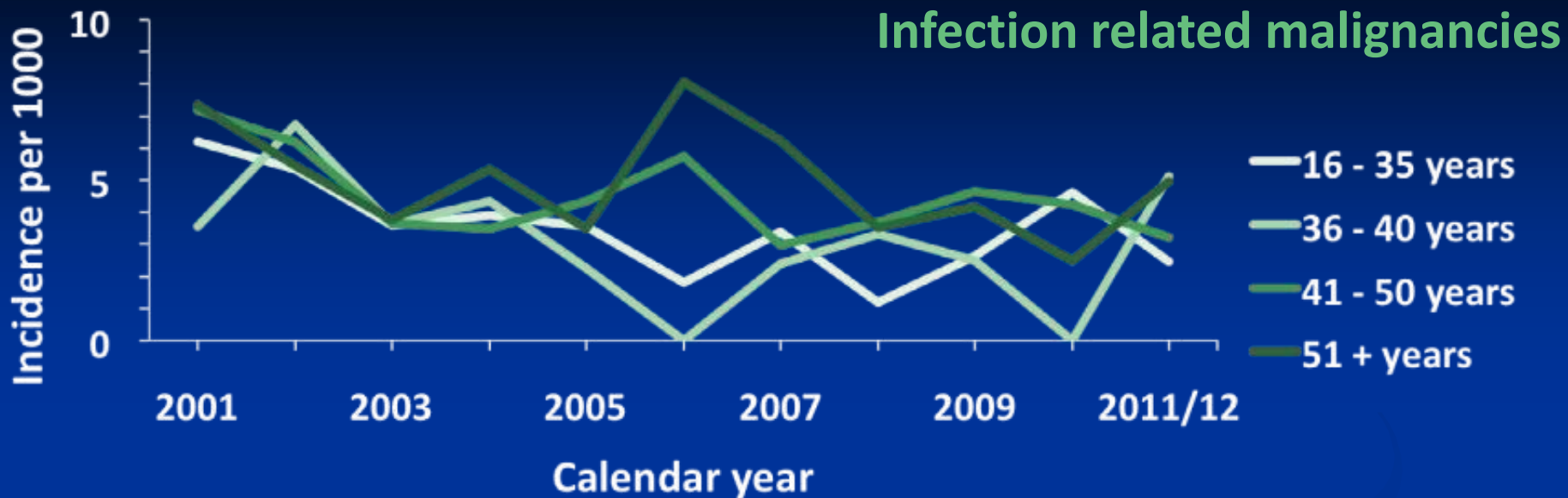
## Neoplasie

Deficit immunitario cronico (Correlate all'Infezione)

Età avanzata (Non correlate all'infezione)

Pianificazione, trattamento e prevenzione

# Incidence per year by age group (95% CI)



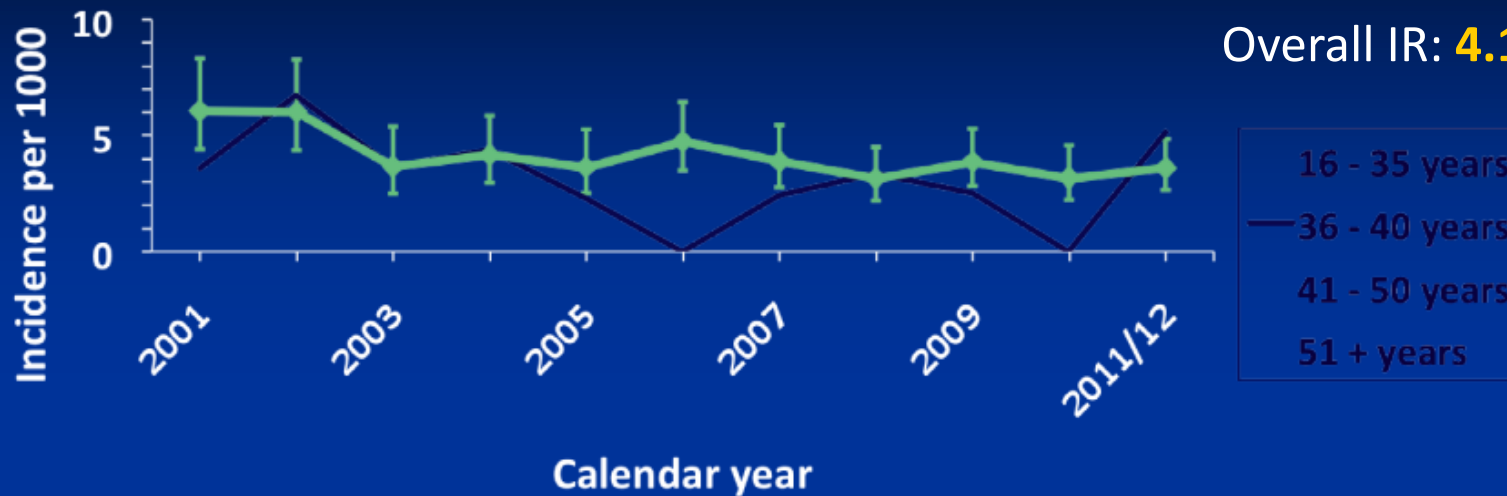
# Incidence per year (95% CI)

## Infection related malignancies

N: 388, PYFU: 95033

Overall IR: **4.1** (95%: 3.7 – 4.5)

- **5%** per year

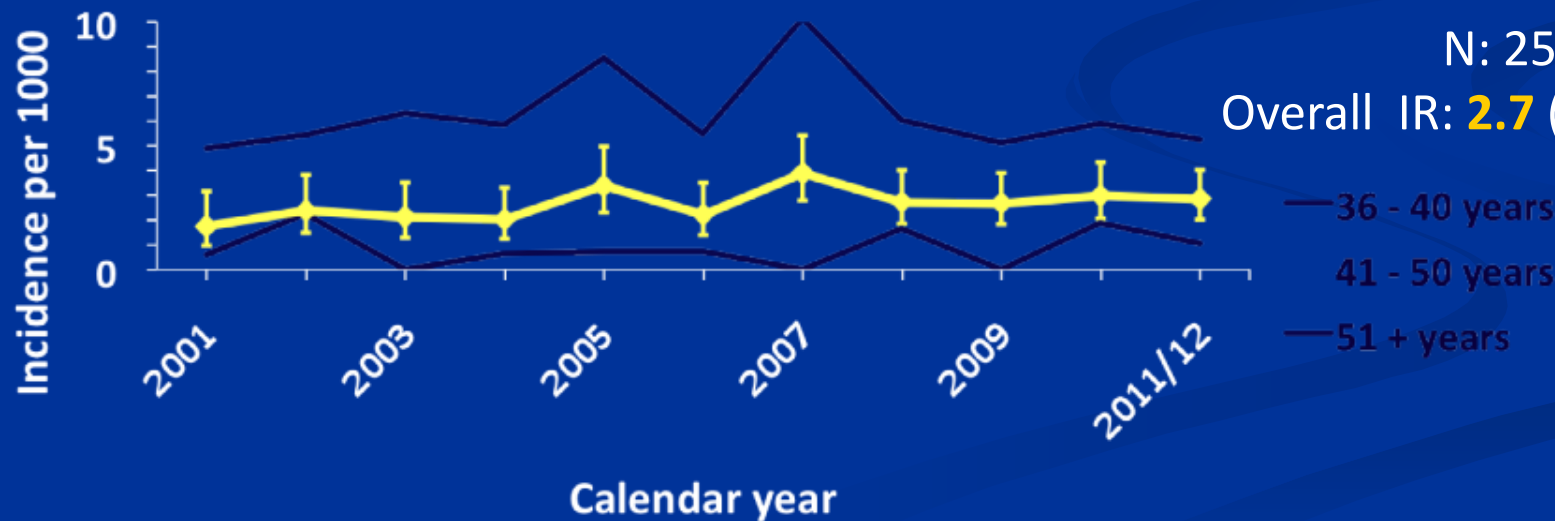


## Infection unrelated malignancies

N: 255, PYFU: 95033

Overall IR: **2.7** (95%: 2.4 – 3.0)

+ **3%** per year



# Conclusioni

Le **Neoplasie Correlate all'Infezione** si stanno **riducendo**

L'Incidenza delle **Neoplasie Non Correlate all'Infezione** è **stabile**.

L'**età avanzata** è **associata** con i cancri correlati e non correlati all'infezione.

L'invecchiamento dei pazienti porterà ad un'incremento della quota di neoplasie non correlate all'infezione.

Bisognerebbe iniziare studi che valutino il costo-beneficio di screening e di misure preventive mirate

**GRAZIE**







# Osteoporosi nei Pazienti HIV-Positivi

- Osteoporosis and fractures are common in HIV-positive patients and will increase with aging
- Risk factors include
  - HIV: chronic infection, ART (TDF, certain PIs, any ART initiation)
  - Traditional: smoking, alcohol, HCV, low T, low weight
- Screening: dual-energy x-ray absorptiometry should be considered in all HIV-positive postmenopausal women and in men aged older than 50 yrs

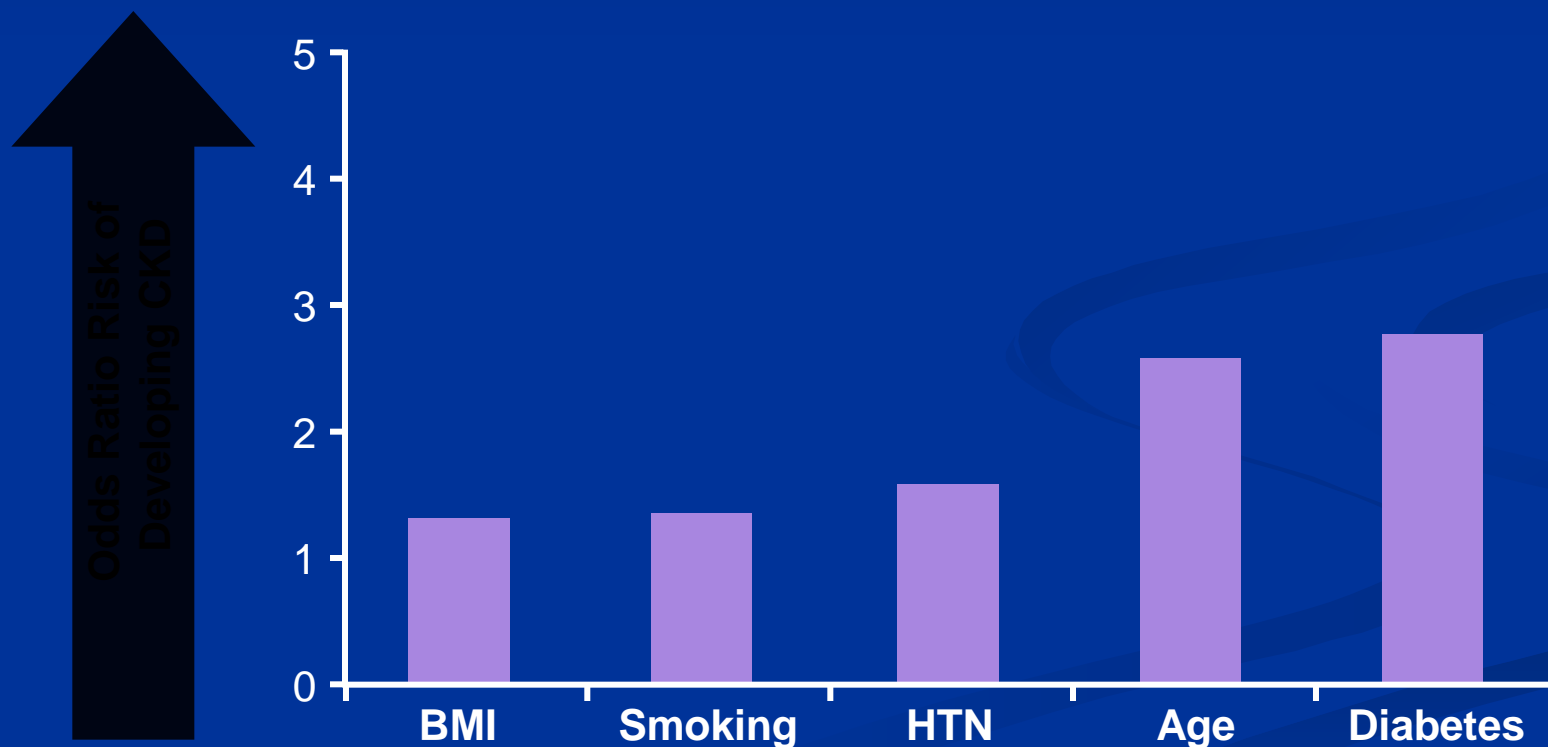
# Biopsie Renali e ESRD in 83 Pazienti con Malattia Renale da Immuno Complessi

- Nested case-control study of 751 HIV-infected patients followed from January 1996 to June 2010

Diagnosis, n (%)	Patients	ESRD
Postinfectious glomerulonephritis	41 (49)	11 (27)
Lupuslike glomerulonephritis	11 (13)	7 (64)
IgA nephropathy	8 (10)	1 (12)
Membranoproliferative glomerulonephritis	7 (9)	1 (14)
Membranous GN	5 (6)	3 (60)
Immune complex GN NOS	11 (13)	3 (27)

# Identificare i Fattori di Rischio: Predittori Individuali di Malattia Renale di nuova insorgenza

- Community-based, longitudinal cohort study (N = 2585)
- Baseline exam 1978-1982; follow-up: mean 18.5 yrs



# CV Risk Persists in Treated HIV Infection; Inflammation Predictive of This Risk

- ART-treated/virologically suppressed HIV-infected patients have greater carotid IMT vs controls<sup>[1,2]</sup>
  - hsCRP strongly associated with IMT in bifurcation region<sup>[2]</sup>
- HIV-infected patients with well-controlled disease have greater arterial inflammation (using FDG-PET)
  - Associated with sCD163 but not CRP or D-dimer<sup>[3]</sup>

# Linee Guida 2013 US NOF :

## Chi trattare\*

- I pazienti con fratture dell'anca o vertebrali
- I paz. con BMD T-sc  $\leq -2.5$  al collo femorale, anca o colonna (DEXA)
- T-score tra -1 e -2.5 (osteopenia) nei siti sopraccitati e probabilità di frattura dell'anca a 10-anni  $\geq 3\%$  o tutte le fratture maggiori osteoporosi-relate a 10-anni  $\geq 20\%$  (utilizzando l'algoritmo FRAX)

\*si applica alle femmine post-menopausali e ai maschi  $\geq 50$  years

# Osteoporosi: Terapia

- Dovrebbe seguire le Linee Guida della popolazione generale
- Dovrebbero essere valutate le **Cause Secondarie di basso BMD**
  - TSH, PTH, deficit di 25-vitamin D, testosterone, perdita di fosfato
- I Bisfosfonati sono la terapia di prima linea
- Il ruolo della modifica della ART (stop TDF o PI) non è chiaro



# Low CD4+ Count Associated With CVD

- Nadir CD4+ cell count  $\leq 200$  cells/mm<sup>3</sup> independently associated with carotid IMT<sup>[1,2]</sup>
- Proximal CD4+ cell count during therapy associated with incident CVD and AMI<sup>[3]</sup>
- Kaiser study: higher risk of CHD seen only in treated HIV+ pts with either recent or lowest CD4+ cell count  $\leq 200$  cells/mm<sup>3</sup><sup>[4]</sup>
- Nadir CD4+ cell count  $< 350$  cells/mm<sup>3</sup> independently associated with worsened arterial stiffness and endothelial function<sup>[5,6]</sup>
- **Will there be a CV benefit in earlier initiation of antiretroviral therapy?**

# Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers

Grace A. McComsey,<sup>1</sup> Pablo Tebas,<sup>2</sup> Elizabeth Shane,<sup>3</sup> Michael T. Yin,<sup>3</sup> E. Turner Overton,<sup>4</sup> Jeannie S. Huang,<sup>5</sup> Grace M. Aldrovandi,<sup>6</sup> Sandra W. Cardoso,<sup>8</sup> Jorge L. Santana,<sup>9</sup> and Todd T. Brown<sup>7</sup>

***“we recommend a DEXA scan for all HIV-infected post-menopausal women and men >50 years”***

CID, October 2010

# Condizioni Non-AIDS HIV-Associate

- La maggioranza del rischio è dovuta ai fattori di rischio “standard” (es, genetica, ambiente, dieta) ma
  - **Invecchiamento e abuso di sostanze** (incluso alcool e tabacco) sono un rischio aggiuntivo
    - Sostanzialmente tassi più elevati di fumo, alcool, dipendenza patologica nei pazienti con infezione da HIV
- **HIV e ART** (o entrambi) possono aggiungersi al rischio
  - Possono / o possono non essere associati alla conta dei CD4+, al nadir dei CD4+ , o al livello di HIV-1 RNA
  - Ruolo dell' **infezione virale cronica**
  - Ruolo dell' **infiammazione cronica**

# Ipogonadismo: Testing, Treatment, Goals

- **Laboratory testing:** use free testosterone with a morning measurement; should be confirmed with repeat testing
- **Treatment effects:** testosterone therapy has some short-term benefits on muscle, bone, mood in HIV-infected persons
  - Effects on frailty, CV disease, mortality, body composition, glucose metabolism unclear
- **Goal:** midnormal range for free testosterone
- **Safety:** Long-term safety unclear
  - Monitoring essential: Hct, edema, BPH symptoms, PSA, prostate exam, lipids



## **Predictors of Progression, Stabilisation or Improvement of eGFR After Chronic Renal Impairment**

L Ryom<sup>1</sup>, A Mocroft<sup>2</sup>, O Kirk<sup>1</sup>, P Reiss<sup>3</sup>, M Ross<sup>4</sup>, O Moranne<sup>5</sup>, P Morlat<sup>6</sup>, C Smith<sup>2</sup>, CA Fux<sup>7</sup>, S de Wit<sup>8</sup>, A d'Arminio Monforte<sup>9</sup>, W El Sadr<sup>10</sup>, CA Sabin<sup>2</sup>, A Phillips<sup>2</sup>, M Law<sup>11</sup> and JD Lundgren<sup>1</sup> for the D:A:D study group

<sup>1</sup>CHIP, Dept of Infectious Diseases, Section 2100, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Research Department of Infection and Population Health, UCL, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Academic Medical Center, Division of Infectious Diseases and Department of Global Health, University of Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>Division of Nephrology, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA; <sup>5</sup>Nephrology Department, Public Health Department, CHU Nice, France; <sup>6</sup>Université de Bordeaux Segalen, INSERM U 897, CHU de Bordeaux, France; <sup>7</sup>Clinic for Infectious Diseases and Hospital Hygiene, Kantonsspital Aarau, Switzerland; <sup>8</sup>CHU Saint-Pierre, Department of Infectious Diseases, Brussels, Belgium; <sup>9</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera-Polo Universitario San Paolo, Milan Italy; <sup>10</sup>ICAP-Columbia University and Harlem Hospital, New York, United States; <sup>11</sup>The Kirby Institute, UNSW, Sydney, Australia

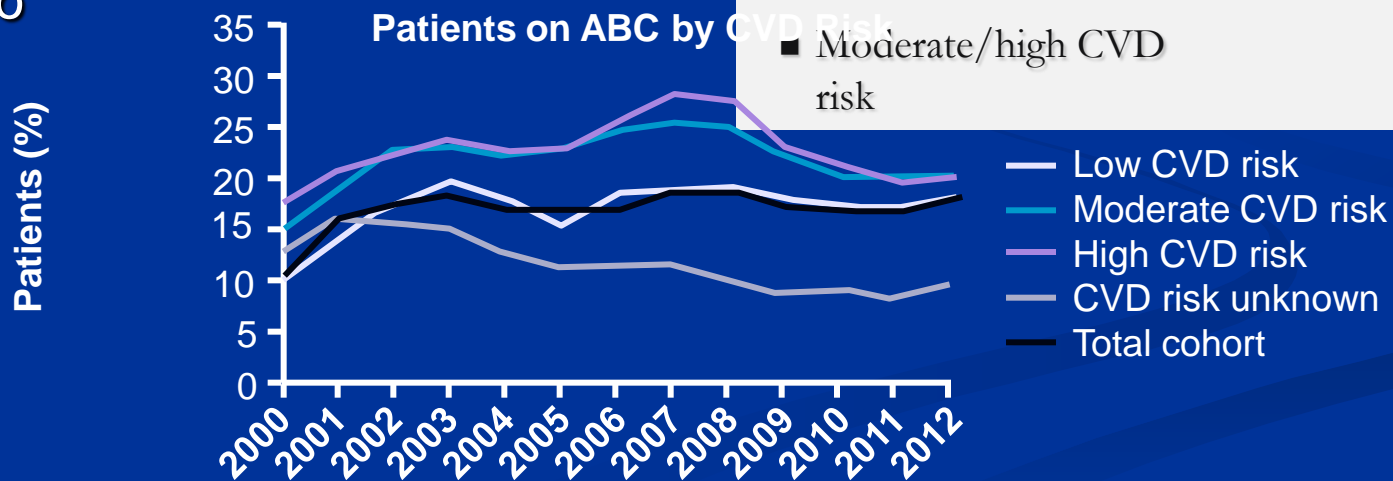
## CONCLUSION

- Improvement of eGFR after a CRI diagnosis is not infrequent among HIV-positive persons, although the majority experienced stabilisation and few continued to progress in eGFR
- Use of TDF, ATV/r, LPV/r and other PI/r, older age, diabetes and slowly declining eGFR were associated with decreased odds of better eGFR outcomes in HIV-positive persons after development of CRI
- TDF discontinuation prior to CRI was associated with better eGFR outcomes suggesting TDF-associated eGFR decline may be halted or reversed with early cessation
- There was some suggestion that this may also be true for use and cessation of ATV/r, LPV/r and other PI/r

# D:A:D: Abacavir ancora Associato Rischio Elevato di IMA

- Update dell'analisi di ABC e rischio di IM acuto in paz. con rischio CVD basso, medio e alto
- Dopo il report D:A:D 03/2008, declino dell'inizio di ABC in paz. con rischio CVD più alto

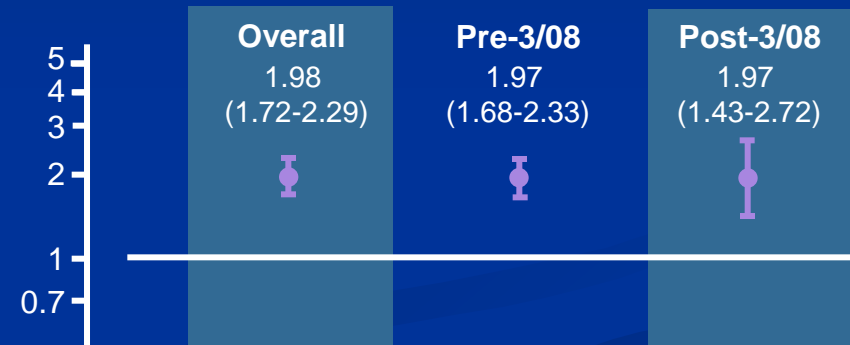
Framingham Risk Group	ABC Use as Proportion of All ART Initiations, %
Before March 2008	
■ Low/unknown CVD risk	13.6
■ Moderate/high CVD risk	17.1
After March 2008	
■ Low/unknown CVD risk	7.6
■ Moderate/high CVD risk	5.3



# D:A:D: L'Uso di Abacavir Associato ad 98% di Incremento del Rischio di IMA

- Current ABC use remained associated with increased risk of acute MI
  - Similar RR in post-3/08 group vs pre-3/08 group, despite decrease in ABC use in pts with high CVD risk
  - Absolute risk in the post 2008 small: 6 cases /2000 PY vs 3 cases/2000 PY or absolute risk ↑ 0.15%
- Overall cohort: 941 MI events during 367,599 PYs
  - 0.47/100 PYs (95% CI: 0.42-0.52) with current ABC
  - 0.21 (95% CI: 0.19-0.22) with no current ABC

Adjusted Relative Rate of MI in Pts Currently Receiving ABC



## No Current ABC

	Overall	Pre-3/08	Post-3/08
Events/PYs	600/295,64 2	425/169,41 7	175/126,2 25
Rate/100 PYs	0.20 (0.19-0.22)	0.25 (0.23-0.28)	0.14 (0.12-0.16)

## Current ABC

	Overall	Pre-3/08	Post-3/08
Events/PYs	341/71917	247/40833	94/31084
Rate/100 PYs	0.47 (0.42-0.52)	0.61 (0.52-0.68)	0.30 (0.24-0.36)



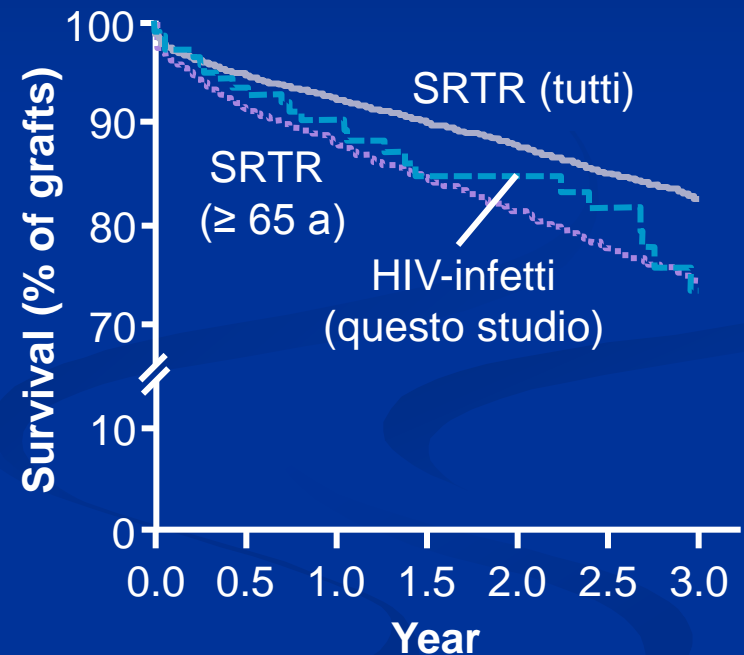
# Conclusioni

- L'infezione da HIV è un fattore di rischio indipendente per la CVD
- La ART reverte parzialmente il rischio associato all'infezione da HIV
- Alcuni farmaci ARV possono essere associati ad un incremento del rischio; questo effetto può essere mediato attraverso anomalie infiammatorie/immunologiche
- L'infiammazione associata ad HIV e le anomalie immunologiche persistono in assenza di viremia (HAART, elite controllers) e questi processi predicono la CVD

# Risultati del Trapianto di Rene nei pazienti con HIV

- N = 150 paz. 2003-2009
  - Follow-up mediano: 1.7 anni
- Tassi sopravvivenza ( $\pm$  SD) a 1 e a 3 anni erano  $94.6 \pm 2.0\%$  e  $88.2 \pm 3.8\%$ , rispettivamente
  - Intermediate btwn graft survival rates in older vs younger pts in the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)
- I tassi di sopravvivenza media del trapianto erano  $90.4\%$  e  $73.7\%$

Sopravvivenza trapianto



**No. a Rischio**

SRTR (tutti)	29,064	16,114	6215
HIV-infetti (questo studio)	93	64	31
SRTR (≥ 65 anni)	4103	2133	807