

## Etioptogenesi e diagnosi del paziente anziano con infezione da HIV ed invecchiamento precoce: un confronto con le Linee Guida

Il numero di soggetti HIV+ con età superiore a 50 anni, che in modo convenzionale viene considerata l'età di riferimento per definire la popolazione anziana, è in continuo incremento. L'età mediana dei pazienti con infezione da HIV di nuova diagnosi risulta nel tempo più elevata ed una crescente percentuale di pazienti viene diagnosticata in età avanzata.

Il ricorso spesso obbligato ad attività sessuale mercenaria, un uso diffuso dei farmaci per combattere la disfunzione erettile, il mancato uso del preservativo o una ridotta richiesta da parte di donne in menopausa con mucosa più fragile ed a più elevato rischio di sanguinamento sono tutte condizioni che favoriscono la diffusione nella popolazione anziana dell'infezione da HIV e di altre infezioni sessualmente trasmissibili. La scarsa propensione da parte dei medici a porre domande relative all'attività sessuale, erroneamente considerate inopportune, un esordio clinico che talvolta può non differire significativamente da sintomi propri di alcune patologie dell'anziano possono essere responsabili di una diagnosi tardiva. Fra questi pazienti, infatti, la diagnosi viene posta spesso in stadio clinico avanzato, con basso numero di linfociti CD4 e/o al momento dell'insorgenza di patologie opportuniste (*late e very late presenter*). L'evoluzione clinica dell'infezione da HIV nei soggetti con più di 50 anni è caratterizzata da una più rapida progressione verso eventi AIDS e morte, una più veloce riduzione dei linfociti CD4+, la coesistenza di patologie concomitanti e la necessità di trattamenti plurimi non sempre pienamente compatibili a causa di possibili interferenze farmacologiche, l'elevata frequenza di decessi per cause non HIV-correlate quali eventi cardiovascolari, insufficienza epatica, tumori.

Le migliorate condizioni di trattamento e l'aumentata sopravvivenza hanno determinato un progressivo invecchiamento della popolazione HIV positiva. Gli studi di coorte confermano la maggiore sopravvivenza correlata alla HAART pur persistendo, rispetto ai soggetti più giovani, un rischio di progressione clinica più elevato anche per valori di CD4+ > 350 cellule/ $\mu$ L. In particolare il 31% dei soggetti arruolati nella *Swiss cohort*, osservati fra il 2008 ed il 2010, ha un'età superiore a 50 anni; la durata mediana dell'infezione è di 15,7 anni (IQR 11,8-21,5) per i soggetti > 65 anni, 18,2 anni (IQR 12,8-23,5) per quelli con età compresa fra 50 e 64 anni. I dati della coorte NA-ACCORD mostrano una significativa ri-

duzione del recupero immunologico dopo inizio della HAART nei soggetti più anziani. Il minore incremento dei linfociti CD4+, in particolare nel primo anno di terapia, viene correlato con l'involutione timica caratteristica dell'invecchiamento mentre i bassi livelli di CD4 registrati al basale possono in parte giustificare la ridotta immunoricostruzione.

L'età non sembra correlare con una migliore risposta virologica né vi sarebbero differenze significative legate alle diverse associazioni di farmaci. I pazienti anziani sembrano raggiungere la soppressione virologica in una percentuale significativamente maggiore rispetto ai soggetti più giovani: questa caratteristica viene correlata alla migliore aderenza registrata in questa fascia di popolazione. La popolazione più anziana HIV+ sembra differire da quella HIV- per un maggior numero di alterazioni metaboliche che possono essere correlate rispettivamente alla lunga esposizione a terapia antiretrovirale, al consumo di alcol, al fumo, al BMI, alla presenza di co-infezioni in particolare con virus epatitici. Le quantità di comorbidità registrate nelle coorti dei pazienti sieropositivi appaiono essere maggiori di quelle registrate nella popolazione HIV negativa di pari età ma paragonabili a quelle della popolazione HIV- di 10-15 anni più anziana. In particolare i soggetti anziani con infezione da HIV presentano un più elevato tasso di fratture ossee, infarto acuto del miocardio, diabete mellito, neoplasie non AIDS correlate. In generale la maggiore incidenza di neoplasie non appare correlata ad una precocità di insorgenza quanto piuttosto alla più elevata incidenza di alcuni fattori di rischio quali il fumo e l'infezione da HPV come si verifica per il cancro al polmone ed anale.

Per quanto riguarda il trattamento antiretrovirale non esistono studi clinici randomizzati e controllati che valutino l'efficacia e la tollerabilità della HAART nel paziente anziano; in generale tale soggetti appaiono scarsamente rappresentati negli studi clinici ed i soli dati valutabili provengono da pochi studi di coorte. Il ridotto recupero immunologico e la più elevata frequenza di comorbidità sono considerate fra le cause della maggiore progressione clinica e mortalità osservate e supportano un più precoce inizio del trattamento antivirale. Alterazioni dei parametri di laboratorio quali l'aumento di glicemia, colesterolo, trigliceridi e la riduzione dell'emoglobina, così come gli effetti collaterali di tipo neurologico e psichiatrico, sono responsabili del maggiore rischio di

interruzione della HAART durante il primo anno. Un'alterata funzionalità epatica e renale possono influenzare il metabolismo e la tollerabilità della HAART mentre patologie cardiovascolari, endocrino/metaboliche, renali, alterazioni cognitive e sindromi depressive possono favorire la progressione clinica. La scelta della terapia deve essere individualizzata sulla base delle comorbidità e delle eventuali interazioni farmacologiche. Osteoporosi ed osteopenia sono correlate all'età, all'HIV, al deficit di vitamina D e all'uso di antiretrovirali. La progressione delle epatiti croniche da HCV ed HBV verso la cirrosi e lo scompenso epatico insorgono più rapidamente nei pazienti più anziani mentre le percentuali di risposta al trattamento antivirale possono essere meno consistenti.

Le **Linee Guida EACS 2011** raccomandano fortemente di considerare l'inizio della HAART in soggetti con età superiore a 50 anni e valori di CD4+ compresi fra 350 e 500 cellule/ $\mu$ L [AII]. Con una conta di linfociti CD4 al di sotto della soglia di 350 cellule/ $\mu$ L, il livello di evidenza diventa AI. Per valori superiori a 500 cellule/ $\mu$ L il trattamento è raccomandato in presenza di comorbidità. Nessun accenno particolare viene posto al monitoraggio dell'infezione in tali pazienti. Le **Linee Guida italiane 2011** raccomandano l'inizio della terapia nei soggetti con età superiore a 50 anni [AII] e dedicano uno speciale capitolo alla gestione del paziente anziano considerato fra le categorie speciali. In particolare sono specificamente considerate la valutazione basale ed il monitoraggio in corso di terapia con particolare attenzione al profilo glicidico e lipidico, calcolo del rischio cardiovascolare, esame urine, creatinina clearance o calcolo del GFR con

MDRD. Tali esami andranno ripetuti ogni 6-12 mesi [AII]. Una valutazione psichiatrica e neurocognitiva dovrebbe essere eseguita ogni anno [CIII]. L'impiego della DEXA ed il dosaggio di 25-OH vitamina D sono indicati nella valutazione di base e vanno ripetuti ogni 2 anni [AIII]. Per le coinfezioni con virus epatitici è necessario stadiare la malattia ed il grado di fibrosi con *follow-up* ogni 6-12 mesi [AII]. Visto il più frequente contagio per via sessuale, è fortemente raccomandato lo *screening* per le patologie sessualmente trasmesse [AII]. Lo *screening* per le patologie neoplastiche della cervice uterina, della mammella, della prostata, del colon, dell'ano dovrebbe essere incluso nella valutazione iniziale dei pazienti anziani HIV e ripetuto ogni 1-3 anni [AII].

La penultima versione delle **Linee Guida DHHS 2011** dedicava pochi cenni agli aspetti correlati all'*ageing* ed alla immunocostituzione sottolineando che l'inizio del trattamento in età avanzata è associato ad un incremento poco consistente dei linfociti CD4. Del tutto ignorato l'aspetto della diagnosi in età avanzata e l'ipotesi di trattamento precoce per i soggetti più anziani. La nuova versione delle **Linee Guida DHHS 2012**, se da un lato propone il trattamento per tutti i soggetti con infezione da HIV indipendentemente dall'età e dalla conta linfocitaria, dall'altro dedica un nuovo capitolo al trattamento dei soggetti con più di 50 anni: a prescindere dalla conta linfocitaria tali soggetti devono essere trattati [BIII]. Viene sottolineata la complessità della gestione del paziente anziano che deve essere integrata fra le varie specialità mediche, la necessità di aggiornamento e la carenza di informazioni sull'effetto della terapia in tale fascia di età.

## Bibliografia

1. B Hasse, B Ledergerber, H Furrer et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *CID* 2011, 53: 1130-39.
2. MS Shiels, RM Pfeiffer and EA Engels. Age at Cancer Diagnosis Among Persons With AIDS in the United States. *Ann Intern Med.* 2010; 153: 452-460.
3. SA Berry. Reasons for Hospitalizations Differ among Older and Younger HIV-infected Persons. 1<sup>st</sup> International Workshop on HIV and Aging October 5, 2010 Baltimore. USA.
4. U Klotz. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 2009; 41 (2): 67-76
5. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to Combination Antiretroviral Therapy: Variation by Age. *AIDS*. 2008; 22 (12): 1463-1473
6. S Grabar, I Kousignian, A Sobel et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18: 2029-2038.
7. M Nogueras, G Navarro, E Anton et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 159.
8. G Orlando, P Meraviglia, L Cordier et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med* 2006; 7: 549-557.
9. JL Goulet, SL Fultz, D Rimland et al. Do Patterns of Comorbidity Vary by HIV Status, Age, and HIV Severity? *Clinical Infectious Diseases* Dec 17 2007; 45: 1593-1601
10. KN Althoff, Ac Justice, SJ Gange et al for the NA-ACCORD. Virologic and immunologic response to HAART by age and regimen class. *AIDS*. 2010 Oct 23; 24 (16): 2469-79.
11. CA Sabin, CJ Smith, V Delpuch et al. The associations between age and the development of laboratory abnormalities and treatment discontinuation for reasons other than virological failure in the first year of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10: 35-43
12. F Bisicchia, BM Celesia, R La Rosa et al. Immuno-virological response and clinical outcome in naive elderly patients treated with antiretroviral therapy (HAART). *BMC Geriatrics* 2010, 10 (Suppl 1): A87
13. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Ottobre 2011
14. European AIDS Clinical Society: Guidelines (5.4) - Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe April 2011. Available at [www.eacs.org](http://www.eacs.org)
15. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/21/2012.