

Caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche degli HIV Late Presenters

Demographic, clinical and therapeutic features of HIV Late Presenters

Filippo Castelnovo

U O di Malattie Infettive, Spedali Civili di Brescia

Riassunto

Un importante problema di salute pubblica è la diagnosi tardiva dell'infezione da HIV che comporta una più elevata probabilità di trasmissione comunitaria, un incremento di morbilità e mortalità ed un maggior utilizzo di risorse. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare le dimensioni del riscontro tardivo di HIV e di descrivere i dati demografici e clinici degli HIV Late Presenter (LP) in una singola Unità di Malattie Infettive.

Di 262 nuove diagnosi riportate tra il 2011-2016, 124 pazienti (47%) erano LP, 87 (70%) con malattia evoluta (AHD). L'età mediana dei LP era di 45 anni, il 77% di sesso maschile e il 31% di nazionalità straniera. Globalmente, la trasmissione sessuale costituiva il principale fattore di rischio (87%), l'utilizzo di droghe per via endovenosa il 5%. Il fattore significativamente associato a LP era l'età maggiore di 50 anni nei LP (OR 4.8, IC 95% 2.6-9.0, $p < 0.01$). Tra i LP, 50 pazienti (40%) hanno manifestato alla presentazione una malattia AIDS definente. Quattro pazienti sono deceduti durante la degenza ospedaliera e 1 nel corso del follow-up.

Anziani e pazienti che avevano acquisito l'infezione per via sessuale hanno mostrato un più alto rischio di presentazione tardiva. Una più efficace offerta del test e un intervento mirato a queste popolazioni sono necessarie per ottimizzare l'accesso precoce alle cure e al trattamento.

Abstract

An important problem of public health is the late HIV diagnosis which involves a higher probability of community transmission, an increased morbidity and mortality and a greater use of resources. The aim of the study was to evaluate the extent of late presentation and to describe demographic and clinical features among HIV Late Presenters (LP) in a single Unit of Infectious Disease.

In 2011–2016, out of 262 new diagnoses reported, 124 patients (47%) were LP; among these, 87 (70%) had advanced HIV disease (AHD). Median age was 45 years, males represented 77% of this sample; 31% were foreigners. Overall, sexual transmission was the main risk factor for HIV acquisition (87%), whereas intravenous drug use was present in 5% of patients. Age >50 years was the main risk factor for being LP (OR 4.8, 95% CI 2.6-9.0, $p < 0.01$). Among LP, 50 (40%) had an AIDS defining condition. Four patients died during the Hospital stay and 1 in the follow-up period.

Older people and subjects who acquired HIV by sexual transmission showed a higher risk of late HIV diagnosis. An active offer of HIV testing and targeted interventions focused on these populations are needed to optimize early access to care and treatment.

Autore per la corrispondenza:

Filippo Castelnovo
U O di Malattie Infettive,
Spedali Civili di Brescia
P.zza Spedali Civili 1,
25123 Brescia, Italy
filippo.castelnovo@tiscali.it

Keywords:

HIV infection,
Late Presenters,
risk factors, cART

JHA 2017; 2(1): 13-18

DOI: 10.19198/JHA31424

Introduzione

In Italia e in Europa è riportata un'elevata frequenza di diagnosi tardive dell'infezione da HIV (1,2).

I *late presenters* (LP) hanno una più elevata frequenza di infezioni opportunistiche (3), una minor efficacia viro-immunologica della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) (4-5), una più limitata aspettativa di vita (6), un'aumentata morbilità e mortalità HIV correlata (7). Effettuano più complessi

trattamenti (8) con conseguenti maggiori costi per la sanità pubblica (10-11) e costituiscono la principale fonte di trasmissione in rapporto alla non conoscenza dell'infezione (12).

Per contro, il riscontro precoce dell'infezione e l'inizio della cART migliora l'immunoricostruzione, le aspettative e la qualità di vita, riportandole al livello della popolazione generale (13-14).

L'European Presenter Consensus working group ha

	Non LP (n=138, 53%)	LP (n=124, 47%)	Totale (n=262)	P
Sesso				
M	110 (80)	95 (77)	205 (78)	0.54
F	28 (20)	29 (23)	57 (22)	
Età (anni)				
<30	49 (35)	17 (14)	66	<0.0001
30-40	40 (29)	34 (27)	74	
40-50	33 (24)	26 (21)	59	
>50	16 (12)	47 (38)	63	
Provenienza				
Italia	96 (69)	85 (69)	181 (69)	0.06
Africa Sub-Sahariana	15 (11)	24 (19)	39 (15)	
America latina	12 (9)	4 (3)	16 (6)	
Est Europa	7 (5)	3 (2)	10 (4)	
Altro	8 (6)	8 (7)	16 (6)	
Fattore di rischio per l'acquisizione di HIV				
Omosessuali	60 (44)	55 (45)	115 (44)	0.02
Eterosessuali	53 (38)	61 (49)	114 (43)	
Tossicodipendenti	8 (6)	4 (3)	12 (5)	
Non dichiarato	17 (12)	4 (3)	21 (8)	
Motivo del test				
Sintomi	50 (36)	57 (46)	107(41)	0.32
Comportamenti a rischio	50 (36)	33 (27)	83 (32)	
Chirurgia	11 (8)	9 (7)	20 (8)	
Curiosità	9 (4)	3 (2)	12 (5)	
Gravidanza	3 (2)	3 (2)	6 (1)	
Non riportato	19 (14)	15 (12)	34 (13)	
LP=late presenters				

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche e epidemiologiche dei 262 nuovi riscontri.

proposto nel 2011 una comune definizione di LP, ponendo fine a diverse interpretazioni di questa condizione (15).

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'impatto della presentazione tardiva per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e i fattori di

rischio, le principali infezioni opportunistiche e la mortalità, la risposta viro-immunologica alla cART nella coorte ospedaliera della 1ª Unità Operativa (UO) di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia.

Pazienti e metodi

Lo studio retrospettivo ha riguardato tutti i nuovi riscontri di infezione da HIV-1 che hanno avuto accesso alla 1ª UO di Malattie Infettive degli Spedali Civili di Brescia nel periodo 2011-2015. Di ogni paziente sono stati rilevati i dati socio demografici ed epidemiologici, le diagnosi e i ricoveri ospedalieri, la data di inizio della cART, il tipo di cART, il follow up dell'infezione e dell'efficacia viro-immunologica. I dati sono stati raccolti in un data base di uso abituale (NetCare Ver.1.5.12 Healthware, Salerno).

La *Late presentation* è stata definita secondo le raccomandazioni del European Late Presenter Consensus working group (15). Quindi i pazienti LP sono stati definiti come coloro che si presentavano con una conta CD4+ <350 cellule o un evento definente AIDS (ADE); i pazienti LP con *advanced HIV disease* (AHD) erano quelli con una conta CD4+ <200 cellule o con ADE alla presentazione dell'infezione. Sono stati quindi creati due gruppi di confronto: LP e non LP.

Le differenze tra gruppi sono state valutate tramite il test del chi-quadrato; per valutare il grado d'associazione tra LP e le variabili socio-demografiche e cliniche, si è fatto ricorso all'Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Dal 2011 al 2016 abbiamo analizzato la presentazione di 262 nuovi riscontri, mediamente 44 casi/anno (range 32-54) con un lieve calo negli ultimi anni; 124 (47%) pazienti presentavano i criteri di LP. Le caratteristiche principali del campione sono presentate in Tabella 1.

Il genere maschile era più rappresentato con 205 maschi (78%) mentre le femmine erano 57 (22%). Maschi e femmine erano ugualmente ripartiti tra LP e non-LP.

L'età mediana dei LP è stata di 45 anni (range interquartile (IQR) 36-65) mentre i non LP avevano un'età inferiore, con mediana di 36 anni (IQR 31-58). Il 38% dei LP aveva un'età maggiore di 50 anni, mentre nei non LP solo il 12% apparteneva a questa classe d'età. Infatti, si rilevava un'associazione signifi-

ficativa tra LP e età, dove i pazienti con età maggiore di 50 anni erano a rischio di essere LP (OR 4.8, IC 95% 2.6-9.0; $p < 0.01$), mentre l'età < 30 anni era "protettiva" (OR 0.4, IC 95% 0.2-0.8; $p < 0.01$). I pazienti con età compresa tra 30 e 50 anni risultavano ugualmente ripartiti tra LP e non-LP. La maggior parte possedeva una licenza media superiore, il 60% svolgeva un lavoro da impiegato e il 54% era *single*.

Globalmente, la trasmissione sessuale costituiva il principale fattore di rischio (87%), mentre l'utilizzo di droghe per via endovenosa era presente nel 5% dei soggetti. Il 69% dei pazienti era di nazionalità italiana e il 31% di nazionalità straniera; questi provenivano principalmente dall'Africa sub-Sahariana, dall'America latina, dall'Est Europa. Non vi era differenze statisticamente significative tra LP e non-LP, per quanto riguarda etnia e fattore di rischio per l'acquisizione di HIV.

La motivazione riferita per cui avevano eseguito il test HIV era rappresentata principalmente dai sintomi (46%), seguita da comportamenti a rischio (27%) nei LP mentre è stata del 36% per entrambe le motivazioni nei non LP.

Nei LP la media dei CD4+ era di 141 cellule/mmc: solo 37 avevano CD4+ compresi tra 200-350, mentre 87 pazienti (70%) erano da considerare con malattia evoluta (AHD) perché presentavano un numero di CD4+ inferiore a 200 cellule/mmc. Un ricovero ospedaliero presso la nostra Unità è stato necessario per 53 pazienti (43%), mentre per 7 (6%) si è fatto ricorso a diagnostica e terapia in *Day Hospital*. La durata mediana delle degenze è stata di 15 giorni (IQR 10-24). Due pazienti sono stati trasferiti in altro centro, vicino al luogo di residenza, e nove sono stati persi al successivo *follow up* ambulatoriale.

L'analisi della viremia HIV RNA all'esordio ha mostrato che i 37 (30%) pazienti con CD4+ tra 200-350 cellule avevano un HIV RNA $< 100K$ cps/mL mentre gli 87 pazienti AHD avevano tutti un HIV RNA $> 500K$.

Dei 124 pazienti LP, 61 (49%) erano asintomatici, 13 (11%) presentavano infezioni minori (8 candidosi orofaringea, 2 porpore trombocitopeniche, 1 herpes zoster multidermatomero, 2 carcinomi in situ della cervice uterina) e 50 pazienti (40%) presentavano ADE (19 Polmoniti da *pneumocystis jiroveci*, 9 Mico batteriosi da *Avium complex*, 6 Sarcoma di Kaposi, 4 Tubercolosi disseminate, 4 esofagiti da *Candida spp.*, 3 Neurotoxoplasmosi, 2 meningoencefaliti da *Criptococco neoformans*, 1 Leucoencefalopatia multifocale progressiva, 1 sepsi da *Salmonella spp.*, 1 Linfoma non-Hodgkin B).

ARV	Non LP (n=137)	LP (n=120)	Totale (n=257)
PI n (%)	65 (47)	65 (56)	130 (50)
DRV	36	39	75 (58)
ATV	26	24	50 (38)
LPV	3	2	5 (4)
INI (n=89, 35%)	47 (34)	42 (35)	89 (35)
DTG	31	32	63 (71)
RAL	9	7	16 (18)
ELV/c	7	3	10 (11)
NNRTI: 38 (15)	25 (18)	13 (11)	38 (15)
RLP	19	9	28 (74)
EFV	6	4	10 (26)
NRTI: 257 (100)	137 (100)	120 (100)	257 (100)
TDF/FTC	72	81	153 (60)
ABC/3TC	65	39	104 (40)

Tabella 2. Utilizzo di terapie antiretrovirali di 257 nuovi riscontri.

Dopo il riscontro di HIV, 5 pazienti (10%) sono deceduti: 4 pazienti durante la degenza ospedaliera in corso di ADE (3 per insufficienza respiratoria da pneumocistosi con citomegaloviroosi e 1 encefalite criptococcica con ipertensione endocranica grave) e un paziente a domicilio, dopo sei mesi dall'inizio di cART, per wasting syndrome.

La cART è stata iniziata mediamente dopo 15 giorni nei pazienti in regime ambulatoriale, in rapporto ai tempi di attesa degli esami ematochimici di primo profilo, mentre dopo 21 giorni per quelli ricoverati per permettere il trattamento dell'opportunità in atto ed evitare interazioni farmacologiche.

Di 137 nuovi pazienti con CD4+ > 350 cellule/mmc, la cART di prima linea era costituita da un terzo farmaco della classe di Inibitori delle Proteasi (PI) in 65 (47%) pazienti, della classe degli inibitori della integrasi (INI) in 47 (35%) pazienti e della classe degli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI) in 25 (18%) pazienti. Il *backbone* era nel 53% dei pazienti costituito da TDF/FTC mentre il restante 47% da ABC/3TC.

Nei 120 pazienti con CD4+ < 350 , la cART di prima linea era PI based in 65 (54%) pazienti, era INI based in 42 (35%) pazienti, era NNRTI based in 13 (11%) pazienti. Il *backbone* era nel 67% dei pazienti costituito da TDF/FTC mentre nel 33% da ABC/3TC.

Le scelte terapeutiche degli antiretrovirali è stata simile in rapporto alla conta dei CD4+, con l'eccezione di Rilpivirina e Abacavir/lamivudina, che erano più frequentemente prescritti nei non LP (tabella 2).

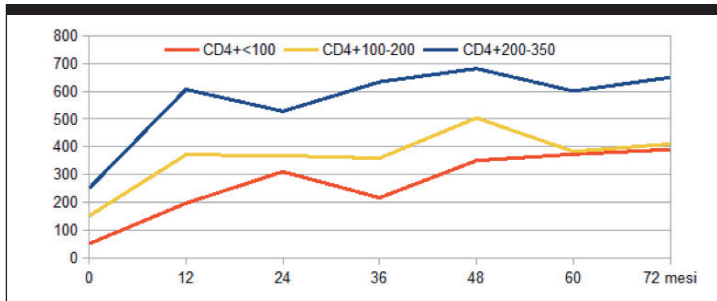


Figura 1. Immunoricostruzione per nadir di presentazione dei CD4+ durante cART di 120 LP.

Durante il trattamento antiretrovirale dei 120 pazienti LP, l'andamento dei CD4+ nei sei anni di *follow up* ha visto un progressivo aumento del numero assoluto e percentuale (Figura 1). I CD4+ hanno raggiunto valori medi più alti a seconda del nadir di presentazione: per valori di presentazione CD4+ < 100 cellule/mmc aumentavano di circa sette volte in valore assoluto, tra CD4+ 100-200 e tra 200-350 cellule/mmc di circa tre volte. Solo nella categoria tra 200-350 cellule/mmc alla presentazione, i valori assoluti superavano la soglia di 500 cellule/mmc con rapporto CD4+/CD8+ >0.5.

Discussione e conclusioni

I nostri dati, seppur in un campione ridotto, sono in linea con l'ultimo Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione HIV e dei casi di AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (1). A livello nazionale, il 36,6% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/mmc e il 54,5% con un numero inferiore a 350 cellule/mmc. I soggetti con nuova diagnosi di infezione da HIV, nella classe di età >50 anni, presentavano un numero di linfociti CD4+ < a 200 cellule/mmc nel 52,7% dei casi, mentre nella classe di età <25 anni il 48,1% riportava un numero di linfociti CD4+ > a 500 cellule/mmc.

La maggior parte dei pazienti con una nuova diagnosi di infezione da HIV aveva eseguito il test HIV nel 32,4% dei casi per la presenza di sintomi HIV-correlati, nel 27,6% in seguito a un comportamento a rischio non specificato e nel 13,2% nel corso di accertamenti per un'altra patologia. Poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS aveva eseguito una cART prima della diagnosi.

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una cART prima della diagnosi di

AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: nell'ultimo decennio è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS, passando dal 20,5% del 2006 al 74,5% del 2015.

La diagnosi dell'infezione da HIV rimane più spesso tardiva perché l'epidemiologia della malattia è cambiata, passando da una popolazione di tossicodipendenti da oppiacei, che usufruivano di strutture e programmi di screening per HIV, alla popolazione generale come malattia sessualmente trasmessa, ma con una diversa percezione del rischio tra le persone, che si considerano non esposte a possibili infezioni. Infatti, è solo in base alla diversa percezione del rischio tra i soggetti appartenenti alle varie categorie, che si può spiegare questo diverso andamento epidemiologico.

Già in precedenti studi si è valutato come tali soggetti siano significativamente più anziani, eterosessuali e provenienti da paesi stranieri (16). Se per i soggetti italiani eterosessuali e più anziani l'accesso tardivo al test è verosimilmente legato ad una ridotta percezione del rischio, le motivazioni che allontanano dal test i soggetti stranieri sono da ascrivere alle difficoltà di accesso alle strutture sanitarie e allo stigma che l'infezione da HIV comporterebbe nelle loro rispettive comunità, anche in rapporto al credo religioso.

La presentazione tardiva, nonostante la disponibilità di cART sempre più efficaci e tollerabili, non è certamente priva di rischi sia per il singolo che per l'intera comunità. Infatti, in presenza di infezioni opportunistiche maggiori, spesso concomitanti e diagnosticate tardivamente per mancanza di sospetto, vi può essere un esito infausto. In questo studio il 10% dei pazienti con ADE è deceduto per complicanze e sono riportati in letteratura anche valori più elevati per i soggetti a maggior rischio quali quelli più anziani, con una viremia plasmatica più elevata, un più basso valore della conta dei linfociti CD4+ ed una trasmissione non sessuale di HIV (17).

A dimostrare la necessità di una cART precoce per ridurre gli ADE e i non ADE, vi sono i risultati dello studio START (13) che ha osservato come l'inizio della terapia antiretrovirale subito dopo la diagnosi di HIV offra notevoli vantaggi. Questo studio ha arruolato 4685 pazienti ripartiti, in modo casuale, a ricevere immediatamente la terapia antiretrovirale

o a ritardarne l'inizio fino a che la conta di CD4+ fosse scesa a 350 cellule/mmc. Nel maggio 2015, l'analisi *ad interim* ha stabilito che i risultati erano significativamente migliori nel gruppo di inizio immediato e ha consigliato di proporre la terapia antiretrovirale ai pazienti del gruppo ad inizio ritardato.

Lo studio ha dimostrato un 72% di riduzione degli eventi clinici gravi AIDS-correlati nel gruppo di inizio immediato, in gran parte tubercolosi, sarcoma di Kaposi e linfomi maligni. È stato inoltre notato un 39% di riduzione per quanto riguarda eventi clinici gravi non AIDS-correlati, in gran parte dovuto a minore incidenza dei tumori. Non si è trovata alcuna prova che l'effetto benefico della cART immediata vari per età, sesso, etnia, zona geografica, conta di CD4+, carica virale e fattori di rischio per patologie gravi non AIDS-correlate. Le linee guida internazionali e italiane hanno immediatamente recepito la raccomandazione di iniziare la terapia antiretrovirale subito dopo la positività al test HIV.

Inoltre, se da una parte è ormai chiaro come, in epo-

ca di cART a elevata efficacia, la conta dei linfociti T CD4+ continui a salire lentamente fino a quasi completa normalizzazione, in presenza di una carica virale soppressa, è altresì vero che i pazienti che iniziano la terapia antiretrovirale con un basso nadir di linfociti T CD4+ presentano un'immunoricostruzione molto più lenta, che può richiedere anni prima di raggiungere una soglia soddisfacente.

Altrettanto importante è la problematica di salute pubblica: la non consapevolezza per molti anni di essere HIV positivo comporta una fonte persistente di trasmissione. Utilizzando il modello proposto dall'European Centre for Disease Prevention and Control (18), si è stimato in Italia il numero delle persone che vivono con l'infezione da HIV non diagnosticata e che hanno un numero di linfociti CD4 <350 cellule/mmc: tra il 2012 e il 2014, sarebbero 6200-6500 le persone non diagnosticate, che avrebbero necessità di iniziare una terapia antiretrovirale. Questi risultati sottolineano l'importanza di aumentare gli sforzi per promuovere l'identificazione precoce delle infezioni HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Camoni L, Boros S, Regine V et al. *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2014* Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, volume 28 - numero 9 – Supplemento 1 - 2015.
2. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML et al. *Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE)*. PLoS Med 2013; 10: e1001510.
3. Fisher M. *Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities*. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 1–3.
4. When To Start Consortium. *Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies*. Lancet 2009; 373: 1352–63.
5. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. *NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival*. N Engl J Med 2009; 360:1815-1826.
6. Moreno S, Mocroft A, d'Arminio Monforte A. *Medical and societal consequences of late presentation*. Antivir Ther 2010; 15 (Suppl 1): 9–15.
7. Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA et al. *Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality*. AIDS 2010; 24: 723–7.
8. Manzardo C, Zaccarelli M, Aguero F, Antinori A, Miro JM. *Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment naive HIV-infected individuals with advanced disease*. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46 (Suppl 1): S9–18.
9. Krentz HB, Gill MJ. *The Direct Medical Costs of Late Presentation (< 350/mm) of HIV Infection over a 15-Year Period*. AIDS Res Treat 2012; 757135.
10. Farnham PG, Gopalappa C, Sansom SL et al. *Updates of lifetime costs of care and quality-of-life estimates for HIV-infected persons in the United States: late versus early diagnosis and entry into care*. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64: 183–9.
11. Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, Schrock T, Schlag M. *Economic burden of late presentation in HIV disease in Austria: a comparison of the initial costs imposed by advanced HIV disease vs. non-late presentation*. Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 402–7.
12. Wohlgenut J, Lawes T, Laing RB. *Trends in missed presentations and late HIV diagnosis in a UK teaching hospital: a retrospective comparative cohort study*. BMC Infect Dis 2012; 12: 72.
13. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. *INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. N Engl J Med. 2015; 373: 795-807.
14. Sabin CA. *Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?* BMC Med 2013; 11: 251.

15. Antinori A, Coenen T, Costagliola D et al. *Late presentation of HIV infection: a consensus definition*. HIV Med 2011; 12: 61–4.
16. Borghi V, Girardi E, Bellelli S et al. *Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006*. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49: 282-286.
17. Mussini C, Manzardo C, Johnson M et al. *Late Presenter Investigators: Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis*. AIDS 2008; 22: 2461-9.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2015*. Stockholm ECDC; 2016.