

Mortalità in una coorte di pazienti con recente diagnosi di infezione da HIV

Dott. Andrea Boschi
Malattie Infettive Rimini
Bologna 18 aprile 2013

Attualità in
infettivologia
2013

Corso di Aggiornamento
promosso da

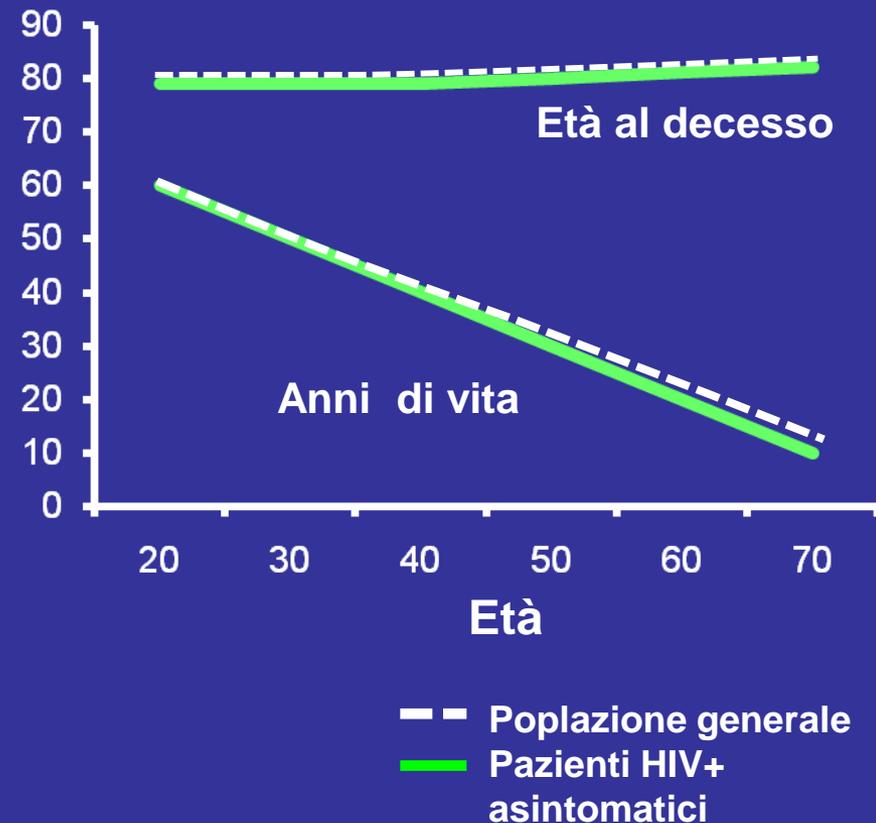

SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali
EMILIA ROMAGNA

L'Emilia Romagna
verso ICAR 2013

18 APRILE 2013
A.O. POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI, AULA CLINICA MALATTIE INFETTIVE
BOLOGNA - VIA MASSARENTI, 11

Aspettativa di vita nei pazienti HIV positivi

- Confronto dell'aspettativa di vita dei pazienti della coorte Athena (n=4174) con la popolazione generale.
- Nei pazienti HIV asintomatici con età di 25 anni l'aspettativa di vita è di **52.7** anni, mentre quella della popolazione generale è di **53.1** anni



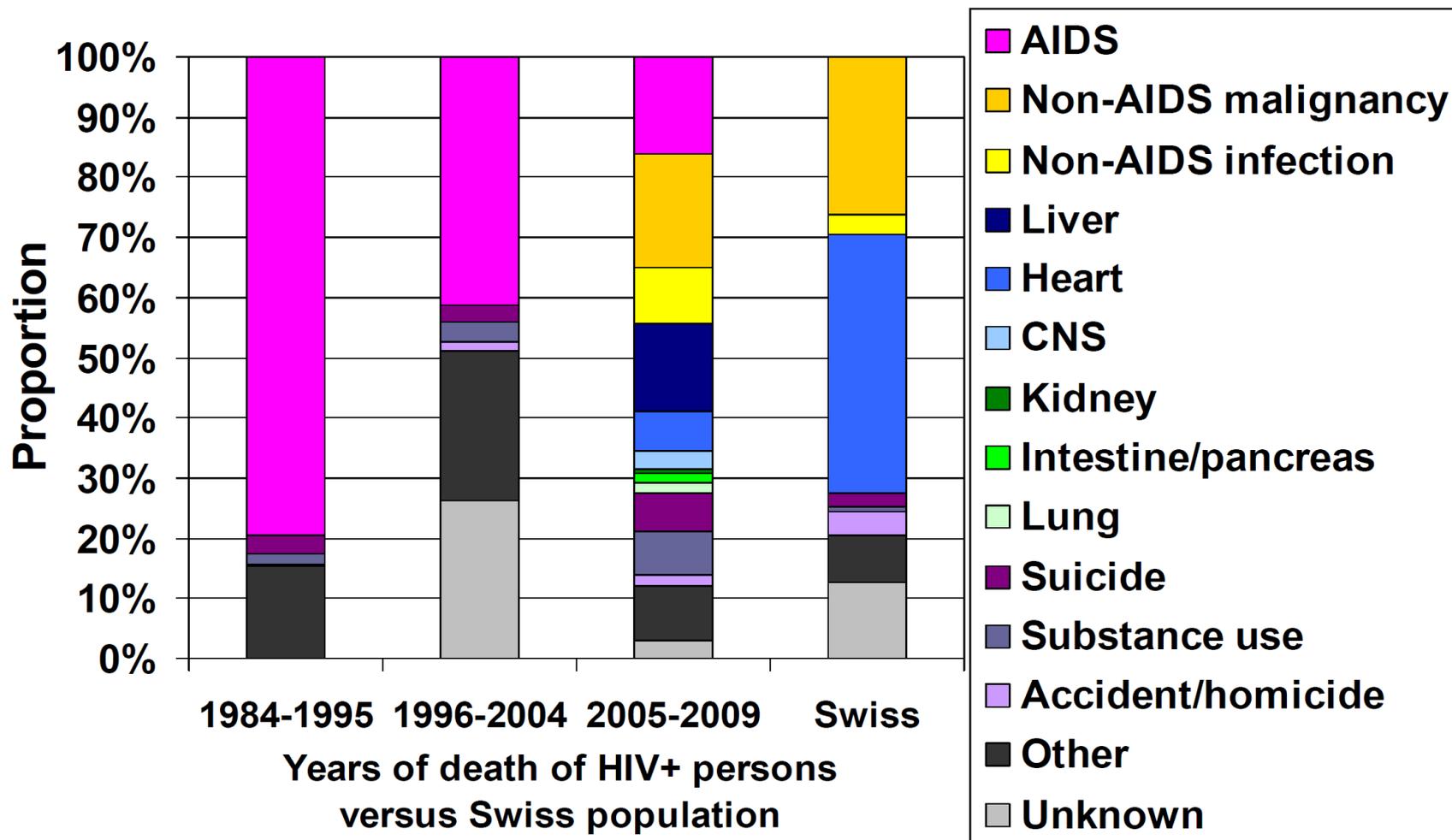
Terapia iniziata a 20 anni

| Anno di inizio della terapia | Aspettativa di vita |
|------------------------------|---------------------|
| 1996-1999 | 56.1 |
| 2000-2002 | 61.2 |
| 2003-2005 | 69.4 |

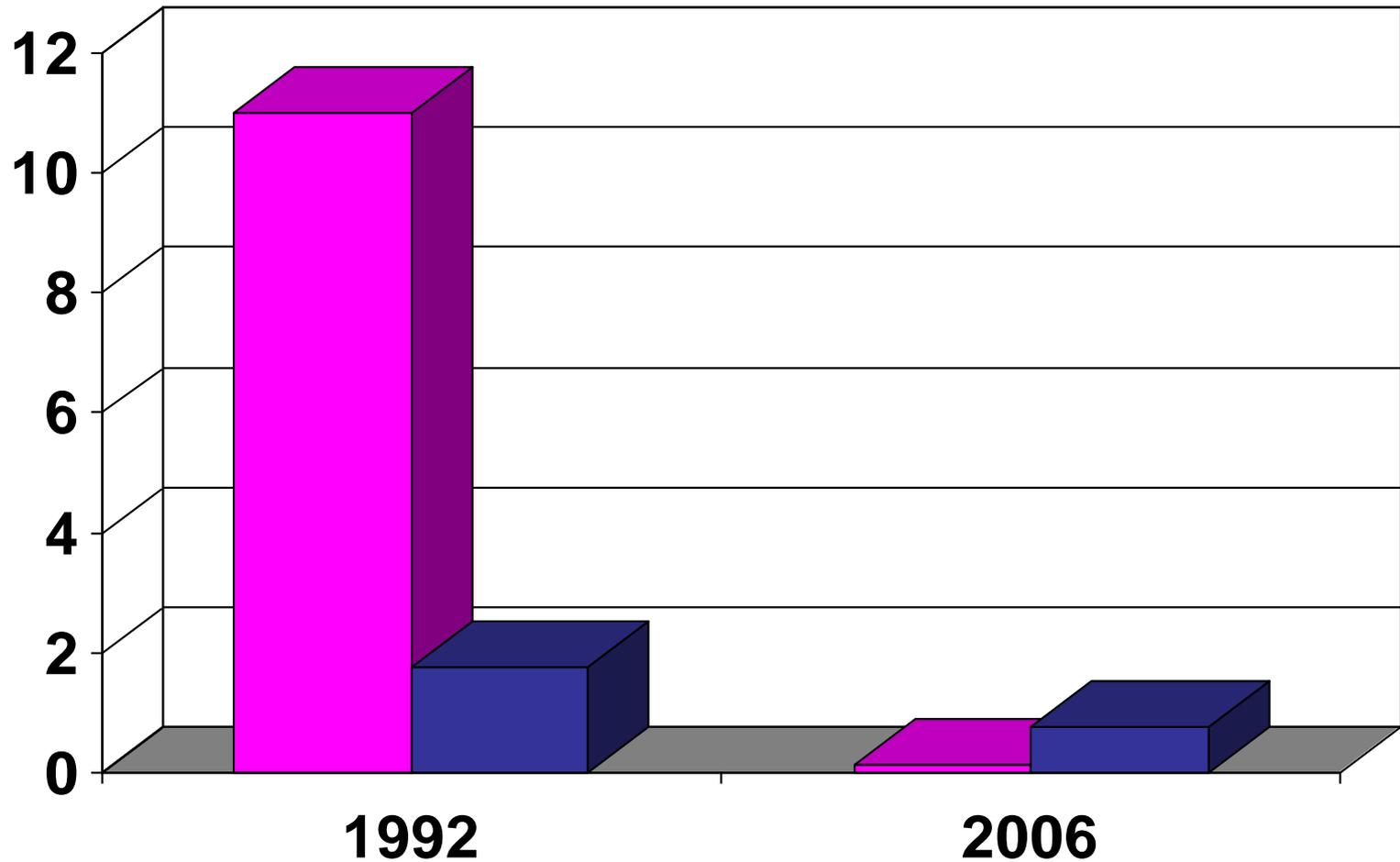
Aspettativa di vita popolazione generale 77 anni.

CROI 2011 Swiss HIV cohort

Figure 1: Causes of death in participants of the Swiss HIV Cohort Study in 3 different time periods, and in the Swiss population in 2007 [Swiss Federal Statistical Office, www.bfs.admin.ch].

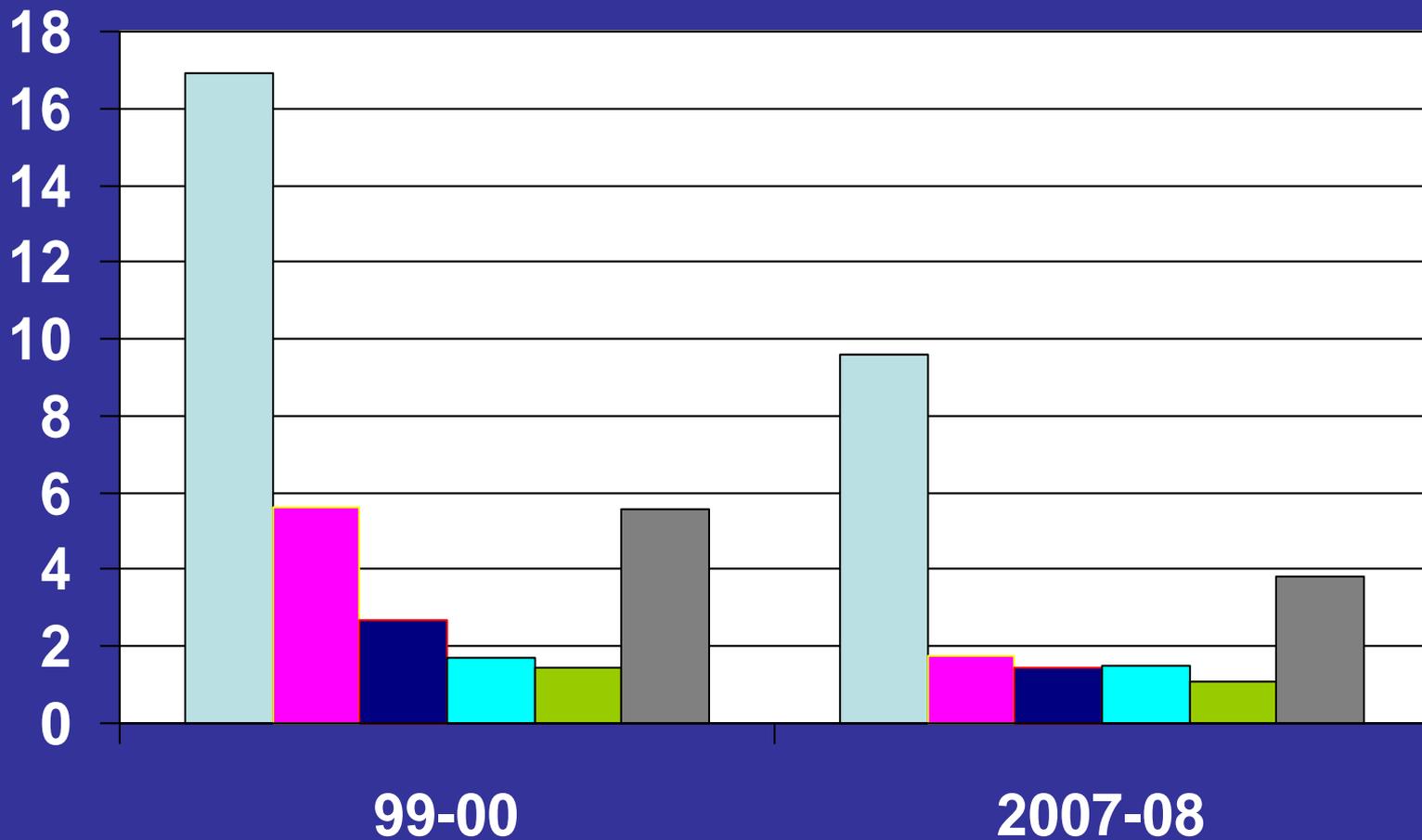


CROI 2011 Swiss HIV cohort



■ AIDS Related ■ Non AIDS Related

Mortalità x 100 anni persona/follow-up



Totale
 AIDS
 LIVER
 CVD
 NAM
 OTHER

Mortalita x 1000 anni paziente di FU

Studio D.A.D

Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug

- 33.308 HIV+
- Pazienti di 11 coorti in 212 centri di 21 nazioni
- Al momento dell'arruolamento nel DAD i pazienti erano già arruolati nelle rispettive coorti da una mediana di 3 anni
- All'arruolamento nel DAD mediana dei CD4 408 e 73% dei pazienti in terapia
- In un follow-up di 5 anni 2.482 (7.4%) decessi, 30% HIV correlati

Mortalità totale ed HIV correlata in base alla tipologia dei pazienti arruolati

| Studio | Pazienti | Nr | AIDS | F-U | Mortalità | HIV-relati |
|---|------------------------|-------|------|----------|-----------|------------|
| AR Lifson et al. HIV Clin Trial 2008 | Arruolati in 3 trial | 11593 | 20% | 4 anni | 3,9% | 10% |
| Cohort Collaboration JAIDS 2007 | Naive | 20379 | 23% | 3 anni | 4.9% | 35% |
| M. Ruppik et al. Abs O-194 CROI 2011 | Tutti | 9053 | ? | 5 anni | 5.1% | 15% |
| DAD Study; AIDS 2010 | Tutti | 33308 | 23% | 5 anni | 7.4% | 30% |
| CA Sabin et al. AIDS 2004 | CD4<50 | 110 | 57% | 2,5 anni | 12,7% | 86% |
| M. Mena et al. New microbiologica. 2010 | AIDS presenters | 76 | 100% | 2 mesi | 18,4% | 100% |

- Analisi retrospettiva dei pazienti a cui negli anni 2003-2004 è stata fatta nuova diagnosi di infezione da HIV presso l'Unità Operative di Malattie Infettive di Rimini
- I pazienti sono stati seguiti fino al 31/12/2009

- **96 pazienti**
- **76% maschi**
- **Età mediana 40 (range 19-68)**
- **Mediana CD4 260 (range 3-1186)**
- **Mediana del follow-up 78 mesi (range 1-95 mesi)**

La modalità di acquisizione dell'infezione

- Rapporti eterosessuali nel 56%
- Rapporti omosessuali nel 34%
- Tossicodipendenza EV nell'8%.

- 27 (28%) pazienti non erano di origine italiana

Stadio clinico alla diagnosi dell'infezione da HIV

| Categoria dei CD4 | Categoria clinica | | | Totale |
|-------------------|-------------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|
| | A | B | C | |
| (1) ≥ 500 | 27 (28,1%) | 4 (4,2%) | / | 31 (32,3%) |
| (2) 200-499 | 16 (16,7%) | 6 (6,2%) | 3 (3,1%) | 25 (26%) |
| (3) <200 | 7 (7,3%) | 12 (12,5%) | 21 (21,9%) | 40 (41,7%) |
| Totale | 50 (52,1%) | 22 (22,9%) | 24 (25%) | 96 |

Mediana CD4 alla diagnosi Uomini

| | |
|----------|-----|
| Omosex | 448 |
| Eterosex | 155 |
| TD | 75 |

Mediana CD4 alla diagnosi

| | |
|----------|-----|
| Omosex | 448 |
| Eterosex | 155 |
| TD | 75 |
| Donne | 470 |

CD4 alla diagnosi e motivi di esecuzione del test

| | | |
|----------|-----|---------------------------------------|
| Omosex | 448 | 44,1% volontario 29% sintomi |
| Eterosex | 155 | 31% ricovero 25% sintomi |
| TD | 75 | 72% ricovero |
| Donne | 470 | 26% inf del partner 13% gravidanza |

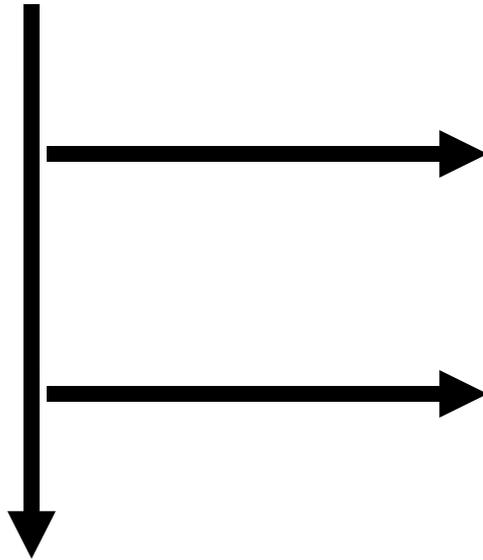
Arruolati: 96 pazienti

**Follow-up:
Mediana 78
mesi**

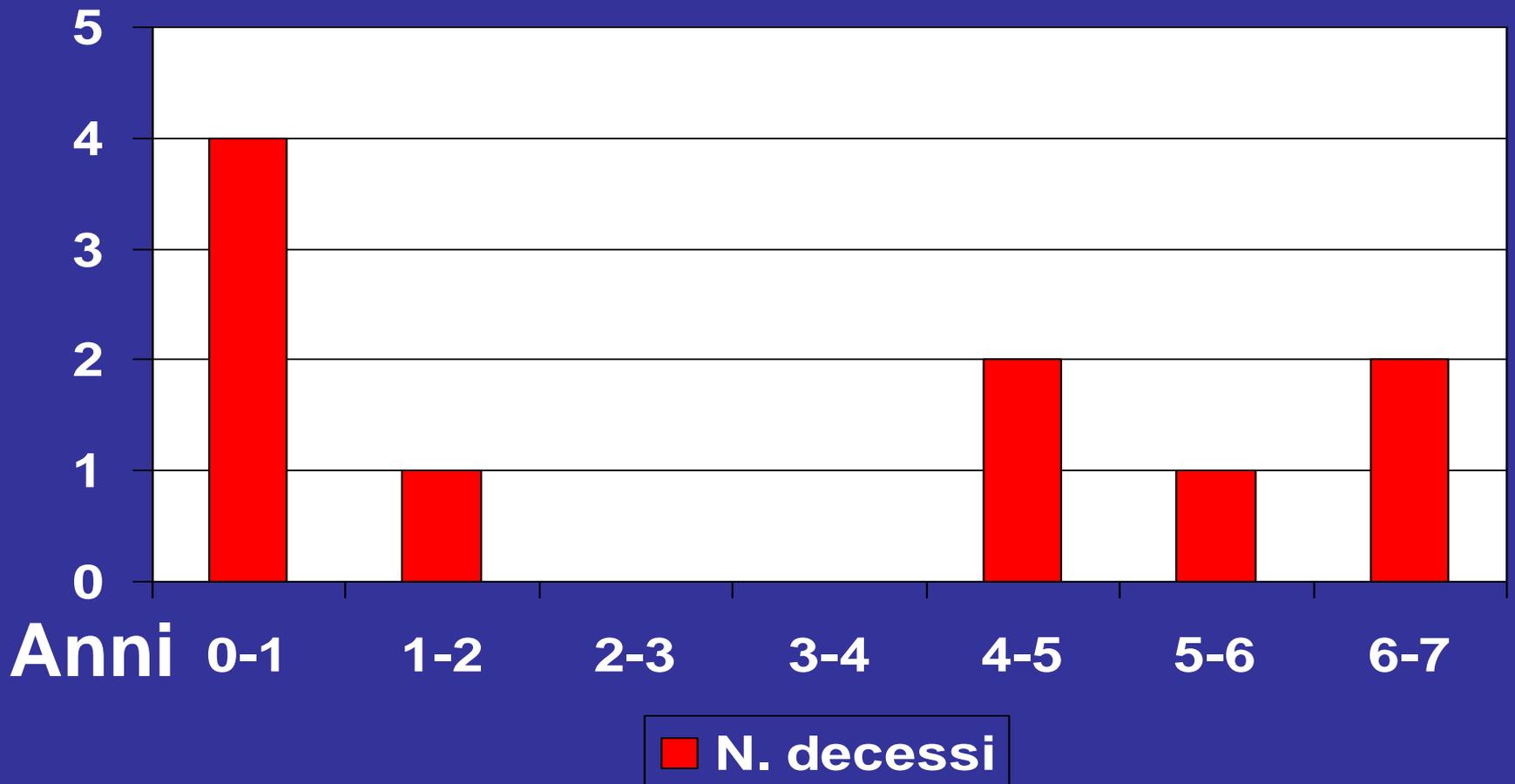
**Persi al follow-up: 14
(14,6%) pazienti**

**Deceduti: 10
(10,4%) pazienti**

**Ancora seguiti alla fine
del follow-up: 72
(75%) pazienti**



Decessi con andamento bifasico: entro breve tempo dalla diagnosi decessi HIV correlati, successivamente non HIV correlati



HIV-correlati
Mediana di 6 mesi (range 4-19)

Non HIV-correlati
Mediana di 63 mesi (range 49-78)

Decessi

Caratteristiche alla diagnosi di infezione da HIV

- HIV-correlati
- Età mediana: 43
- CD4 alla diagnosi: mediana 20 mmc
- Stadio clinico: 5 AIDS
- Non-HIV correlati
- Età mediana: 54
- CD4 alla diagnosi: mediana 130 mmc
- Stadio clinico: 3 AIDS, 1 sintomatico, 1 asintomatico

Mortalità per ogni causa e CD4

- Nei pazienti deceduti la mediana dei CD4 al momento della diagnosi era di 87 mmc (range 9-528), nove pazienti avevano meno di 200 CD4 mmc.

| CD4 | N. Paz | N. Deceduti | % |
|------|--------|-------------|------|
| <200 | 40 | 9 | 22,5 |
| >200 | 56 | 1 | 1,8 |

Mortalità e stadio della malattia

- Dei 10 pazienti deceduti 8 erano in AIDS, un paziente era sintomatico e un paziente asintomatico.

| Categoria clinica | N. Paz | N. Decessi | % |
|-------------------|--------|------------|------|
| AIDS | 24 | 8 | 33,3 |
| Sintomatico | 22 | 1 | 4,5 |
| Asintomatico | 50 | 1 | 2 |

Mortalità in base allo stadio clinico alla diagnosi

| Categoria dei CD4 | Categoria clinica | | |
|-------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | A | B | C |
| (1) ≥ 500 | 27 (1) | 4 | / |
| (2) 200-499 | 16 | 6 | 3 |
| (3) <200 | 7 / | 12 (1) 8.3% | 21 (8) 38.1% |

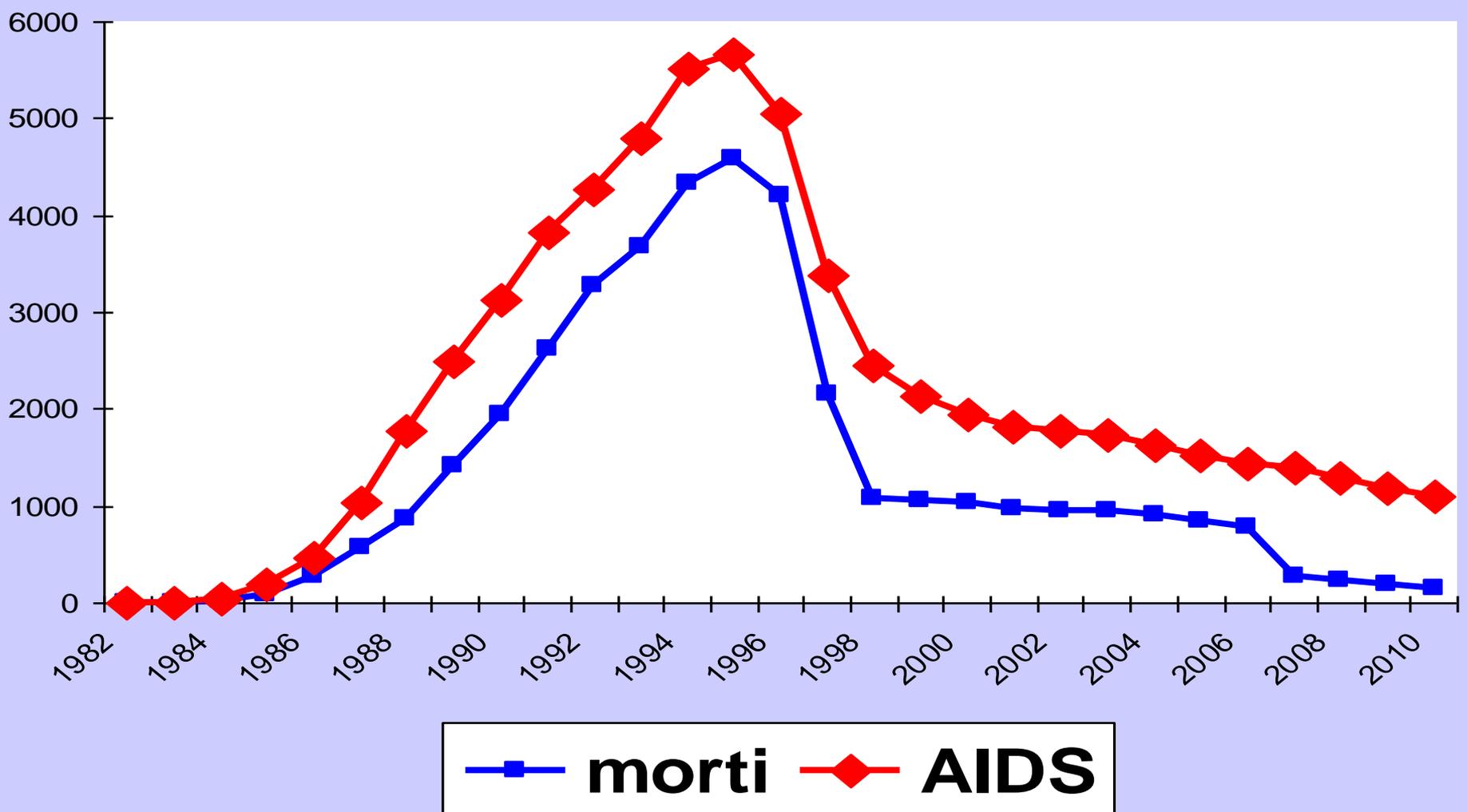
- Dei 24 pazienti che arrivano alla diagnosi di infezione da HIV con una patologia AIDS-defining, 5 (20,8%) muoiono precocemente per patologie HIV-correlate.
- 4 (**16,7%**) nel primo anno dopo la diagnosi

- Troppi morti????

Tabella 6 - Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi e del tasso di letalità

| Anni | Casi diagnosticati | Casi corretti per ritardo di notifica | Morti per anno di decesso | Decessi per anno di diagnosi ^a | Tasso di letalità ^b |
|---------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|--------------------------------|
| 1982 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0,0 |
| 1983 | 8 | 8 | 2 | 7 | 87,5 |
| 1984 | 37 | 37 | 16 | 37 | 100,0 |
| 1985 | 198 | 198 | 89 | 187 | 94,4 |
| 1986 | 458 | 458 | 268 | 438 | 95,6 |
| 1987 | 1.030 | 1.030 | 563 | 985 | 95,6 |
| 1988 | 1.775 | 1.775 | 857 | 1.676 | 94,4 |
| 1989 | 2.483 | 2.483 | 1.407 | 2.344 | 94,4 |
| 1990 | 3.136 | 3.136 | 1.947 | 2.940 | 93,8 |
| 1991 | 3.830 | 3.830 | 2.621 | 3.568 | 93,2 |
| 1992 | 4.259 | 4.259 | 3.279 | 3.913 | 91,9 |
| 1993 | 4.804 | 4.804 | 3.670 | 4.117 | 85,7 |
| 1994 | 5.509 | 5.509 | 4.335 | 4.568 | 82,9 |
| 1995 | 5.653 | 5.653 | 4.582 | 4.110 | 72,7 |
| 1996 | 5.053 | 5.053 | 4.202 | 2.898 | 57,4 |
| 1997 | 3.385 | 3.385 | 2.148 | 1.533 | 45,3 |
| 1998 | 2.445 | 2.445 | 1.071 | 1.016 | 41,6 |
| 1999 | 2.142 | 2.142 | 1.057 | 913 | 42,6 |
| 2000 | 1.956 | 1.956 | 1.040 | 761 | 38,9 |
| 2001 | 1.822 | 1.822 | 973 | 646 | 35,5 |
| 2002 | 1.771 | 1.771 | 941 | 585 | 33,0 |
| 2003 | 1.733 | 1.733 | 960 | 570 | 32,9 |
| 2004 | 1.639 | 1.639 | 906 | 452 | 27,6 |
| 2005 | 1.527 | 1.527 | 842 | 396 | 25,9 |
| 2006 | 1.453 | 1.453 | 785 | 272 | 18,7 |
| 2007 | 1.400 | 1.402 | 287 ^c | 182 | 13,0 |
| 2008 | 1.325 | 1.332 | 241 ^c | 139 | 10,5 |
| 2009 | 1.183 | 1.206 | 191 ^c | 124 | 10,5 |
| 2010 | 1.102 | 1.159 | 141 ^c | 97 | 8,8 |
| 2011 | 774 | 1.150 | 121 ^c | 68 | 8,8 |
| Totale | 63.891 | 64.356 | 39.542 | 39.542 | 61,9 |

(b) Il tasso di letalita è calcolato come il rapporto tra i decessi per anno di diagnosi ed i casi diagnosticati nello stesso anno



Ricerca attiva dei casi di decesso in pazienti notificati per AIDS fino al 2006

AIDS PRESENTERS

- Valutati tutti i nuovi casi di AIDS in un unico centro (Legnano) dal 2000 al 2008
- 7/76 persi al follow-up entro 1 mese
- 14/76 (18,4%) deceduti entro 2 mesi per patologie AIDS defining
- 1/76 (1,3%) deceduto dopo 2 anni per linfoma non hodgkin

| | Rimini 2003-2004 | Legnano 2000-2008 | Italia 2003-2004 |
|--|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Casi | 24 | 76 | 3372 |
| Persi nel primo anno | 2 (8,3%) | 7 (9,2%) | / |
| Deceduti nel primo anno | 4 (16,7%) | 14 (18,4%) | 1012 (30%) |

Late Entry into HIV Care: Estimated Impact on AIDS
Mortality Rates in Brazil, 2003–2006
Alexandre Grangeiro^{1*}, PLOS ONE 2011

- Nuovi pazienti con infezione da HIV dal 2003-2006
- Dati estratti da vari registri 115.369 pazienti
- Mediana dei CD4 330
- 18002 (15,6%) dei pz deceduti nel primo anno

Rischio di morte nei primi 12 mesi e rischio attribuibile al ritardo di diagnosi

| Period | Deaths in the first 12 months | Risk Population | Risk Late entry | Risk Timely entry | Percentage of risk attributable to late entry | Avoidable deaths |
|-----------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|---|------------------|
| 2003 | 4,965 | 20.3 | 42.7 | 0.8 | 96.2 | 4,778 |
| 2004 | 4,678 | 16.5 | 37.0 | 0.8 | 95.5 | 4,465 |
| 2005 | 4,523 | 14.2 | 31.4 | 0.9 | 93.8 | 4,243 |
| 2006 | 3,836 | 12.5 | 29.4 | 0.4 | 96.4 | 3,699 |
| 2003–2006 | 18,002 | 15.6 | 34.8 | 0.7 | 95.5 | 17,189 |

Valutando i primi 12 mesi dopo la diagnosi di infezione da HIV morti il 15.6% dei pazienti e il 34.8% di quelli con diagnosi tardiva. 95% del rischio di morte attribuibile ad una diagnosi tardiva

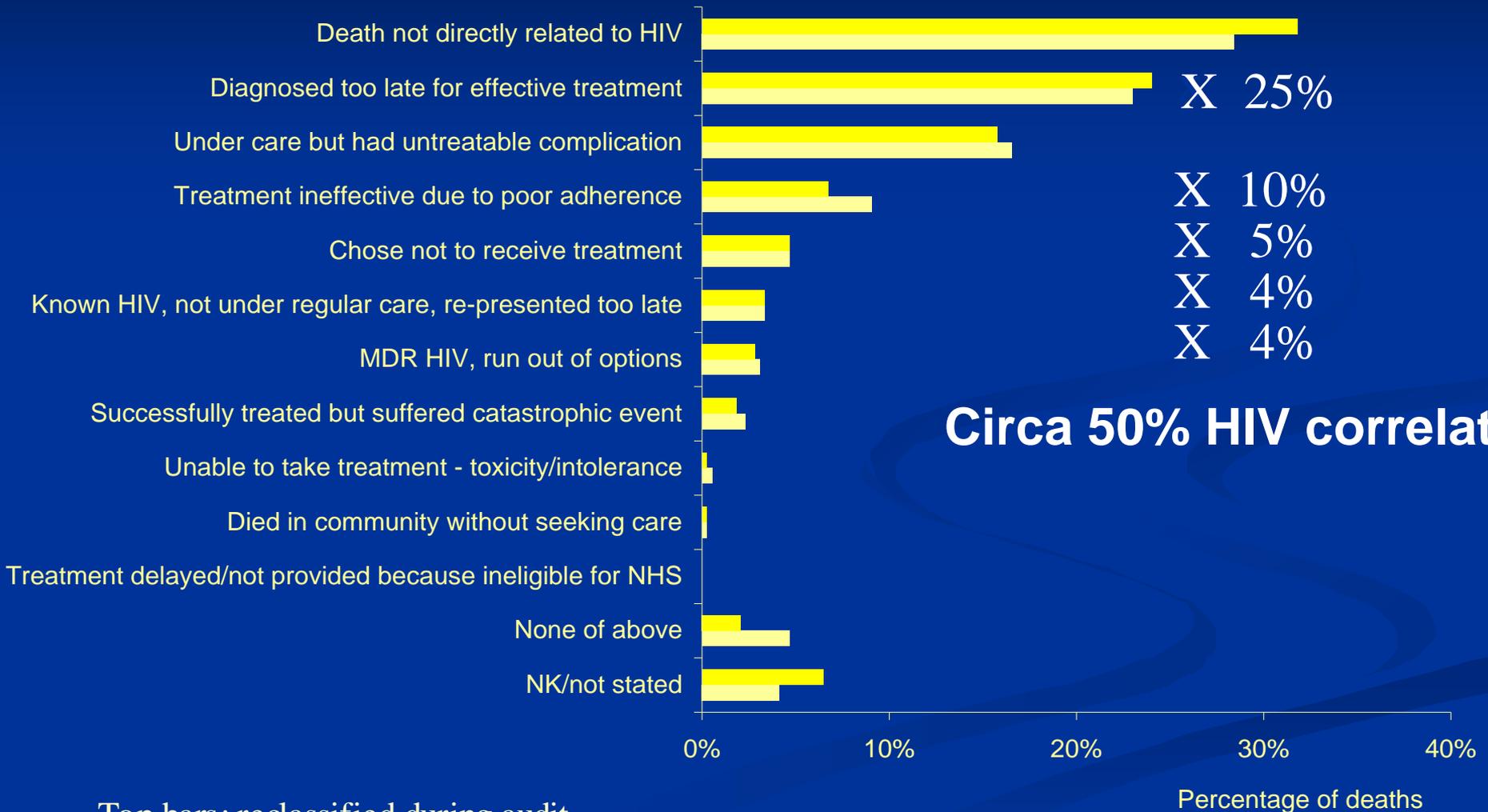
Decessi nei primi 12 mesi

| Period (months) | Late Entry (95% CI) | | Timely Entry (95% CI) | |
|-----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------|
| ≤3 | 32.1 | (31.7–32.5) | 0.2 | (0.2–0.3) |
| ≤6 | 34.4 | (34.0–34.9) | 0.5 | (0.4–0.5) |
| ≤12 | 36.3 | (35.9–36.7) | 1.0 | (0.9–1.1) |

Decessi totali 15,6%, se si tolgono quelli deceduti nei primi 3 mesi decessi al 4.6%

- Audit sulla mortalità in UK
- 89 centri partecipanti
- Ottobre 2004 – settembre 2005
- 387 decessi riportati

Scenario leading to death



Top bars: reclassified during audit

Bottom bars: as initially reported

Pazienti deceduti per causa non HIV correlata

- Causa: 3 per neoplasia non HIV correlata, 1 per sepsi in paziente in dialisi e 1 per insufficienza respiratoria in paziente con fibrosi polmonare.
- I decessi si sono verificati dopo una mediana di 63 mesi (range 49-78) dalla diagnosi di infezione da HIV.
- Tutti erano in terapia antiretrovirale e all'ultimo controllo la mediana dei CD4 era di 480 mmc e la mediana della viremia <40 copie (range <40-246).

19 fallimenti terapeutici in 11 pazienti

- 1 (5,3%) si è verificato con la terapia iniziale
- 18 (94,7%) con la terapia successiva alla prima.

La probabilità di fallimento virologico dipende dal tipo di terapia impostata

| Terapia | Fallimenti virologici | Tasso di fallimento per 100 pz/anno |
|----------------|------------------------------|--|
| NRTI | 10 | 14,4 |
| PI | 4 | 2 |
| NNRTI | 5 | 3,7 |
| Totale | 19 | 3,5 |

| | Con fallimento | Senza fallimento |
|--------------------|----------------------------|-------------------------|
| Numero pz | 11 | 72 |
| Età | 36 (24-54) | 38 (19-68) |
| Sesso | 3F (37,5%) | 16 F (22,2%) |
| Nati all'estero | 6 (54,5%) | 21 (29,1) |
| Stadio | 3 AIDS (37,5%) | 21 AIDS (29,1%) |
| CD4 preterapia | 136 (26-696) | 217 (3-841) |
| HIV-RNA preterapia | 175.000 (42.000-1.650.000) | 191.000 (2108-1870.000) |
| Deceduti | 1 (9,1%) | 9 (12,5%) |

Patologie HIV correlate comparse durante il follow-up

- Durante il periodo di follow-up 7 persone hanno avuto una patologia AIDS defining.

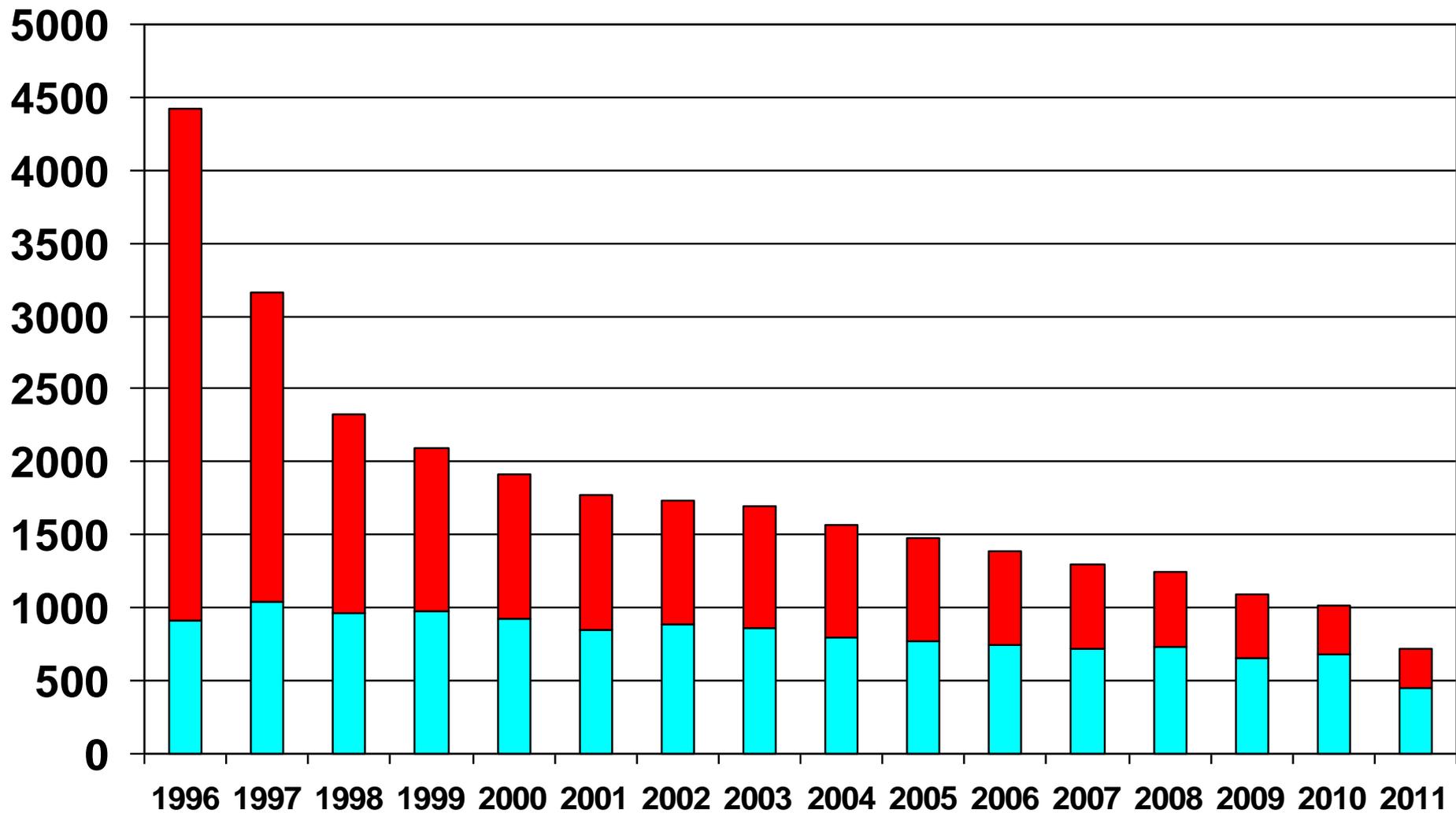
- La mediana dei CD4 alla diagnosi di infezione di HIV era 546 mmc.
- Il tempo mediano fra la diagnosi di infezione da HIV e l'evento AIDS è stato di 55 mesi (range 30-71).
- Alla diagnosi di AIDS la mediana dei CD4 era di 135 mmc .

Pazienti con AIDS: confronto fra gli AIDS presenters e quelli con AIDS durante il follow-up

| | AIDS presenters | AIDS durante il follow-up |
|--|---|---|
| Numero | 24 | 7 |
| Mediana CD4 alla diagnosi di AIDS | 55 (3-232) | 135 (40-410) |
| Mediana età | 44 (25-68) | 44 (25-68) |
| Patologie | <p>PCP 8 (33,3)</p> <p>Wasting 5 (20,8)</p> <p>Kaposi 4 (16,7)</p> <p>Esofagite 4 (16,7)</p> <p>Toxoplasmosi 3 (12,5)</p> <p>Encefalopatia 2 (8,3)</p> <p>CMV 2(8,3)</p> <p>TBC 1 (4,2)</p> | <p>PCP 2 (22,2)</p> <p>Wasting 2 (22,2)</p> <p>Esofagite 2 (22,2)</p> <p>Polmoniti 2 (22,2)</p> <p>Kaposi 1 (11,1)</p> |
| Più di 1 patologia | 5 (20,8) | 1 (14,3) |
| Deceduti a 12 mesi dalla diagnosi | 4 (16,7%) | 0 |

AIDS Presenters vs Non AIDS-presenters

- Valutati tutti i nuovi casi di AIDS in un unico centro (legnano) dal 2000 al 2008
- 156 casi; 76 AIDS-presenters (48.7%) e 80 non AIDS-presenters
- CD4 negli AIDS-presenters: **mediana 30**
- CD4 nei non AIDS-presenters: **mediana 130**



<6 mesi **>6 mesi**

Tempo intercorso tra il 1° test HIV+ e la diagnosi di AIDS

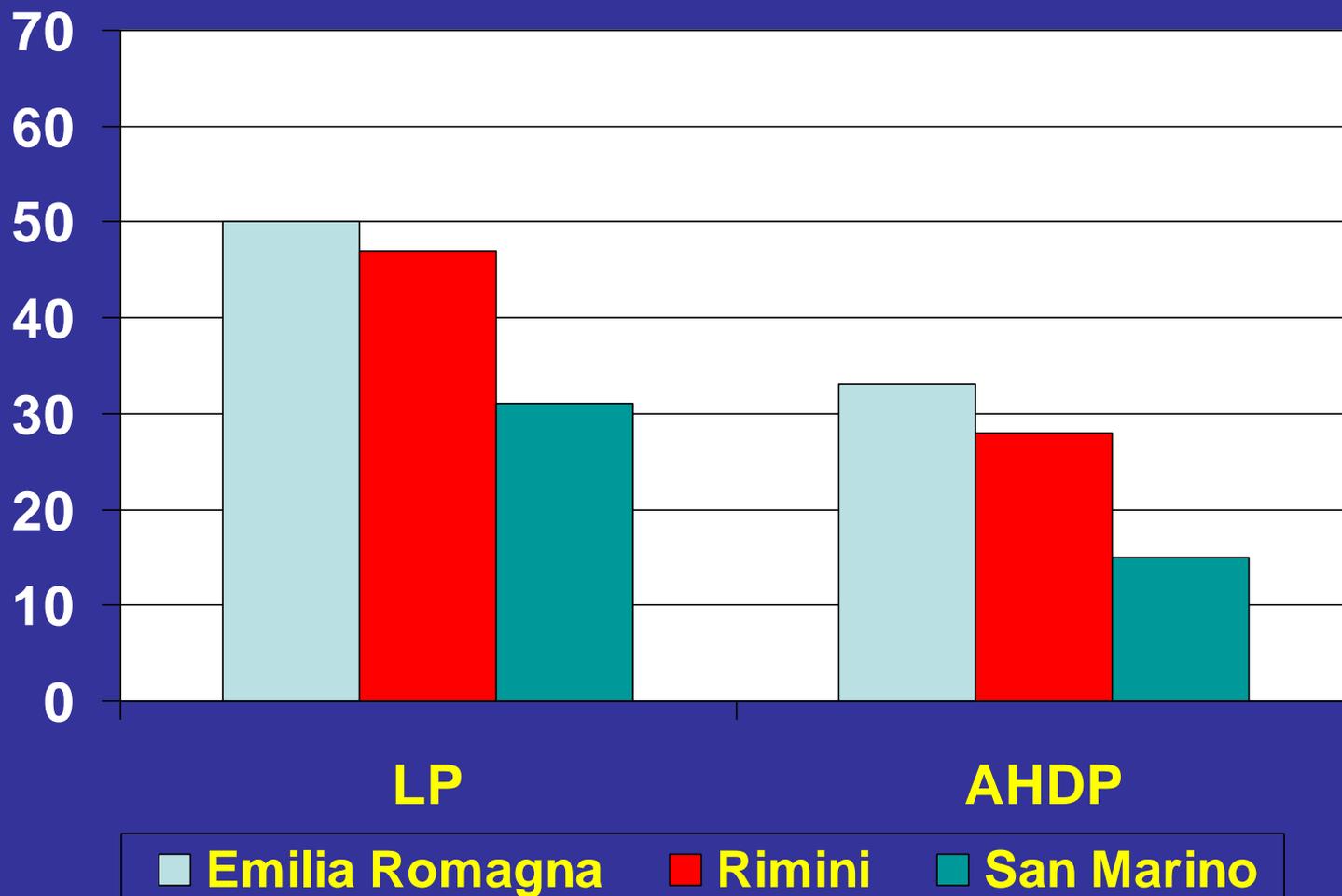
Conclusioni

- In un periodo di follow-up di 6 anni e mezzo, il 50% dei casi di mortalità sono HIV-correlati e il 90% dei decessi avviene nei pazienti che alla diagnosi di infezione da HIV oltre ad avere meno di 200 CD4 sono in fase sintomatica (80% AIDS)

Conclusioni

- In un periodo di follow-up di 6 anni e mezzo i fallimenti alla terapia antiretrovirale non incidono sulla mortalità

Late presenter e AHDP in Emilia Romagna, Provincia di Rimini e San Marino 2006-2012



Correlazione fra test eseguiti (2010) e AHDP (2006-2011)

| Provincia | % di residenti testati | % AHDP |
|---------------|------------------------|-------------|
| REGIONE | | 33 |
| Piacenza | ? | 47 |
| Modena | 1 | 40 |
| Parma | 2,2 | 35 |
| Reggio Emilia | 2,4 | 34 |
| Ferrara | 2,8 | 33 |
| Ravenna | 3,7 | 31 |
| Forlì-Cesena | 4,2 | 33 |
| Rimini | 4,4 | 28 |
| Bologna | 5,8 | 22 |
| San Marino | 15 | 15.4 |

Motivo di esecuzione del test

- A San Marino il 30% delle diagnosi fatte in «profili» di accesso al ricovero