

LA STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA VIRUS HIV/AIDS TRA GLI EMOFILICI ITALIANI

Alessandro Ghirardini^{*}, Flavia Chiarotti[^], Maria Puopolo[^], Mauro Berrettini^{*}, Francesca Farchi[#], Enrico Passarelli Pula[§], Franco Biffoni^{**}, Francesco Avellis[#], Paolo Coser[°], PierMannuccio Mannucci^{oo}, per il GICC[^]

^{*}Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, [^]Laboratorio di Fisiopatologia d'Organo e Sistema, Istituto Superiore di Sanità, Roma; [§]Centro Emofilia di ^{*}Perugia, [§]Macerata, ^{**}Udine, [°]Bolzano, ^{oo}Milano.

[^]GICC, Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (Italian Group on Congenital Coagulopathies): National Institute of Health, AIDS Center, Laboratory of Epidemiology and Biostatistics and Laboratory of Organ and System Pathophysiology: A Ghirardini, F Chiarotti, M Puopolo; Medical-Scientific Committee of the Haemophilia Foundation and participants from Haemophilia Care Centers: PM Mannucci, R De Biasi, G Mariani, M Morfini, N Ciavarella, L Perugini, G Tamponi, PC Schinco, L Contino, M De Micheli, PG Mori, E Boeri, A Galletti, E Barone, G Gamba, F Baudò, T Caimi, A Saladini, V Carnelli, A Gringeri, E Santagostino, F Tradati, A Ugazio, M Duse, G Rossetti, P Coser, A Traldi, G Tagariello, A Bettella, F Rodeghiero, G Castaman, A Girolami, MT Sartori, R Paolini, G Gandini, M De Gironcoli, F Biffoni, U Venturelli, AR Tagliaferri, M Pini, F Bencivelli, V De Rosa, G Rodorigo, G Ballerini, P Morelli, M Berrettini, G Longo, D Rafanelli, E Passarelli Pula, P Pichetti, MG Mazzucconi, A Chistolini, F Dragoni, A D'Antonio, L Mastrullo, A Rocino, A Carola, M Schiavoni, A Fasano, FA Scaraggi, R Marino, L Di Bari, V Trapani Lombardo, G Muleo, A Santoro, R Musso, S Cabibbo, G Mancuso, B Alba, PF Biddau, C Piturro, G Piscddu, L Spada, R Santarelli, A Catalano

INTRODUZIONE

L'emofilia è una malattia ereditaria che è caratterizzata dalla carenza congenita di Fattore VIII della coagulazione nell'Emofilia A e di Fattore IX nell'Emofilia B: la sindrome clinica del sanguinamento che ne deriva può essere curata con l'infusione di concentrati del fattore carente, prodotti a partire da grandi pool di plasma. Questo ha provocato nel passato la trasmissione del virus HIV ad una proporzione di emofilici fino al 90%. Gli emofilici non sono più soggetti a nuove infezioni con HIV poiché i prodotti anti-emofilici sono da tempo sicuri, dal 1985 al 1988 a seconda dei paesi, e le possibilità di infettarsi sono oggi stimate essere zero per l'autoesclusione dei donatori, lo screening sistematico dei donatori di sangue, e l'introduzione di metodiche di inattivazione virale dei concentrati di fattore carente. Dal 1988 è in atto un progetto cooperativo tra l'Istituto Superiore di Sanità ed i Centri per il trattamento dell'Emofilia con l'obiettivo di ricostruire l'epidemiologia generale delle coagulopatie congenite in Italia e la storia naturale dell'infezione da HIV-1 nei coagulopatici congeniti. Vengono presentati alcuni risultati relativi a i) dimensioni dell'epidemia da HIV; ii) stima del tempo di progressione verso l'AIDS; e iii) trends di sopravvivenza dopo l'AIDS nella coorte degli emofilici italiani HIV positivi.

METODI

La fonte dei dati è il Registro nazionale dell'Emofilia, a cui affluiscono periodicamente tramite supporto magnetico le informazioni sugli emofiliaci da parte dei Centri Emofilia italiani. Il Registro è presso l'Istituto Superiore di Sanità dove, su personal computer, è stato sviluppato un database nel quale vengono raccolte le informazioni dei centri Emofilia. Il package statistico BMDP è stato utilizzato sul computer mainframe NAS 6600, e Siemens 7-890 (Servizio Elaborazione Dati). Per quanto riguarda la stima del tempo di sieroconversione, non è stato possibile utilizzare il punto medio dell'intervallo di sieroconversione tra la data dell'ultimo test negativo e del primo test positivo, come è stato fatto in altri studi di coorte. Infatti per circa l'80% degli emofiliaci sieropositivi tale intervallo era maggiore di 24 mesi, e la disponibilità dei test HIV per lo screening è sopravvenuta quando la maggioranza degli emofiliaci era già infetta. In mancanza quindi di un test negativo, l'estremo inferiore dell'intervallo individuale veniva stimato con la più recente delle tre date: i) 1 Gennaio 1979, ii) data di nascita del soggetto, iii) data della prima infusione con concentrati. L'analisi sulle dimensioni dell'infezione da HIV è stata effettuata per tipo (Emofilia A e B, malattia di von Willebrand, ed altro) e severità (grave=livello del fattore <2 U/dL; moderata=2-5; lieve=6-25) di emofilia.

L'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier è stata impiegata per stimare l'incidenza cumulativa di AIDS per i soggetti, stratificando per alcune variabili di interesse. Per identificare i fattori che in modo indipendente erano associati con la progressione, è stato applicato il modello dei rischi proporzionali di Cox.

L'analisi della sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS è stata controllata secondo varie stratificazioni, ed è stato anche applicato il modello di Cox per determinare le relazioni tra il tempo di sopravvivenza ed alcune variabili esplicative, tenendo conto simultaneamente di caratteristiche demografiche e cliniche.

RISULTATI

Il numero dei casi di infezione da HIV-1 è di 820, con una prevalenza del 22.4%, come appare dalla tabella 1: la proporzione di individui con infezione da HIV è maggiore in modo significativo tra i soggetti con emofilia B rispetto agli altri individui, qualunque grado di severità di malattia si consideri.

L'andamento temporale delle date di sieroconversione (stimata) è mostrato nella figura 1, anche in relazione all'adozione progressiva di procedure di controllo dell'infezione.

Tabella 1: Prevalenza anti-HIV per tipo di coagulopatia

Tipo di Coagulopatia	Grado di severità	Saggiati	HIV positivi	Non saggiati		
		N. ^	N. ^	%	%	
Emofilia A	Grave	1.553	525	33,8	268	14,7
	Moderata	284	29	10,2	70	19,8
	Lieve	588	15	2,6	213	26,6
	N.I.*	41	12	29,3	34	45,3
Emofilia B	Grave	309	166	53,7	48	13,4
	Moderata	63	20	31,7	15	19,2
	Lieve	94	16	17,0	21	18,3
	N.I.*	10	4	40,0	3	23,1
vWD	Tipo III	52	5	9,6	17	24,6
	Tipo II	75	3	4,0	105	58,3
	Tipo I	372	7	1,9	680	64,6
Altre malattie	Grave	68	11	16,2	34	33,3
	Moderata	20	1	5,0	15	42,9
	Lieve	109	3	2,8	427	79,7
	N.I.*	23	3	13,0	64	73,6
Totale		3.661	820	22,4	2.014	35,5
Altro		52	0	0	276	84,1

*NI= non indicato

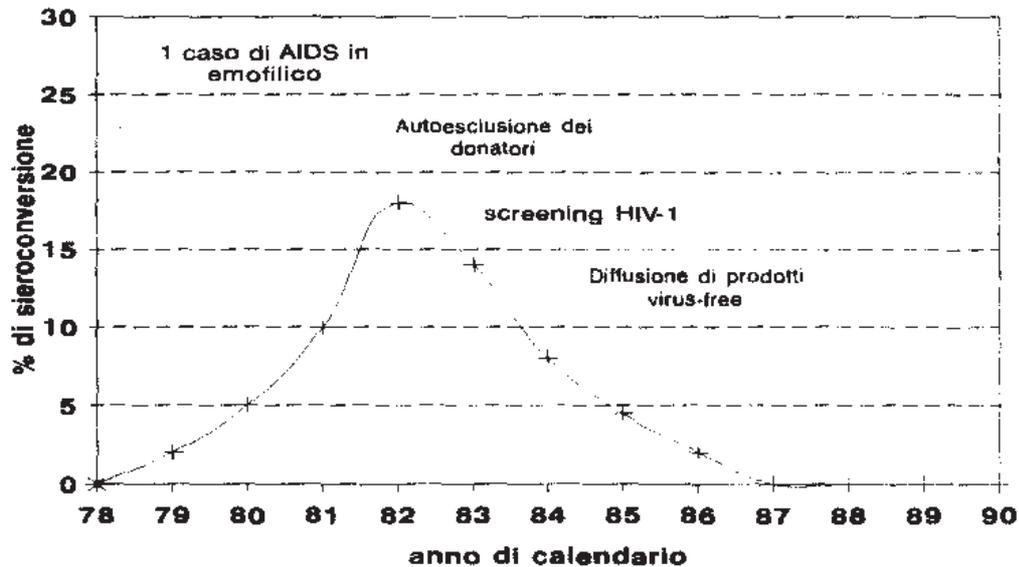


Figura 1: Distribuzione delle date di sieroconversione nella coorte degli emofilici italiani

L'incidenza cumulativa di AIDS è stata stimata al 43.9% a 11 anni dalla sieroconversione, con il metodo di Kaplan-Meier tra i 722 emofilici HIV positivi; nella tabella 2 sono riportati i risultati di alcune analisi stratificate.

Tabella 2: Incidenza Cumulativa di AIDS

	N.° di casi	I.C.*	p
Tutti	722	43,9	-
Età alla sieroconversione			
<= 12	216	29,9	
13-34	425	30,6	0,02
>= 35	104	48,1	
Tipo di emofilia			
A (carenza di FVIII)	526	34,1	
B (carenza di F IX)	191	43,8	0,004
Grado di severità			
Grave	646	36,7	
Moderato	52	37,0	
Lieve	36	40,6	0,90
Sierologia Hbs-Ag			
Neg	532	29,8	
Pos	82	28,4	0,40

*IC= Incidenza Cumulativa

L'I.C. era maggiore per i soggetti con età alla sieroconversione maggiore di 35 anni rispetto ai più giovani ($p=0.01$); inoltre i soggetti seguiti presso i centri emofilia del Sud e Isole mostravano una progressione più veloce rispetto al Nord ed al Centro ($p=0.05$). La tabella 3 riporta i risultati del modello di Cox univariato: i soggetti con età ≥ 35 anni alla sieroconversione avevano una probabilità una volta e mezzo maggiore di sviluppare AIDS rispetto agli emofilici più giovani.

Tabella 3: Modello univariato e multivariato di Cox per la stima dei Rischi Relativi (R.R.) di progressione verso l'AIDS

		R.R. grezzi	95% I.C.*	R.R. aggiustati	95% I.C.*
Tempo di calendario	Fino a Giugno 1989	1,00		1,00	
	Luglio 1989-Dic 1993	1,90	1,10-3,27	2,07	1,18-3,64
Età alla sieroconversione	< 35 anni	1,00		1,00	
	>= 35 anni	1,57	1,10-1,78	1,66	1,14-2,43
Zona geografica	Nord e Centro	1,00		1,00	
	Sud e Isole	1,47	1,12-1,94	1,60	1,21-2,13
Tipo di emofilia	Emofilia A	1,00		1,00	
	Emofilia B	1,31	0,98-1,78	1,35	1,00-1,82

*IC= Intervalli di Confidenza

Inoltre il rischio di AIDS è risultato di circa una volta e mezza più elevato per i soggetti seguiti al Sud e Isole rispetto al Nord e al Centro. Il tempo di calendario mostrava un rischio quasi doppio nei periodi recenti (dopo il 1987). I soggetti con emofilia B avevano un R.R. maggiore di sviluppare AIDS rispetto agli emofilici A, anche se i limiti di confidenza comprendono l'unità. I R.R. crudi sono stati quindi aggiustati con un modello di Cox multivariato (tabella 3), che ha confermato i risultati precedenti, indicando che il tempo di calendario più recente, l'età adulta alla sieroconversione, e la zona geografica del Sud e Isole, erano in modo indipendente associati con un rischio più elevato di progressione verso l'AIDS.

La sopravvivenza mediana dopo l'AIDS è stata stimata a 16,0 mesi: nel corso del tempo è aumentata in modo significativo ($p=0.05$), così come la proporzione di individui sopravvissuti a tempi diversi; la sopravvivenza era simile per PCP, candidiasi, infezioni batteriche, infezioni da Cytomegalovirus ed Herpes simplex, ed altre malattie infettive, mentre era più breve per Neuro-AIDS, linfomi, sarcoma di Kaposi (KS), e Wasting syndrome (WS). Un modello multivariato di Cox (tabella 4) ha mostrato che i determinanti di sopravvivenza più breve erano il tipo di malattia indicatrice di AIDS (Neuro-AIDS, Linfoma, Sarcoma di Kaposi e Wasting syndrome vs PCP e le altre malattie), i livelli di CD4+ alla diagnosi di AIDS (≤ 200 vs >200), e la terapia con Zidovudina dopo l'AIDS (No vs. Si).

Tabella 4: Sopravvivenza dopo l'AIDS: modello multivariato per la stima dei Rischi Relativi (R.R.)

Variabili	R.R.	95% I.C.*
Tipo di malattia indicatrice di AIDS		
PCP	1,00	
NLKW	2,65	1,39-5,07
Altre	1,00	
NLKW	4,16	2,15-8,03
CD4+ alla diagnosi di AIDS		
> 200	1,00	
=< 200	2,53	1,14-5,63
Terapia Antiretrovirale dopo l'AIDS		
Si	1,00	
No	4,13	2,45-6,95

*I.C.=Intervalli di Confidenza

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'infezione da HIV/AIDS tra gli emofilici italiani ha colpito a partire dall'inizio degli anni 80 il 22% degli emofilici che avevano ricevuto concentrati dei fattori della coagulazione contaminati: in Italia l'infezione è più diffusa tra gli emofilici B rispetto agli emofilici A, anche se questi ultimi sono in numero maggiore, a causa della diversa incidenza delle due malattie. L'adozione progressiva di misure di prevenzione nei confronti della trasmissione di infezioni attraverso il sangue ed i suoi derivati (figura 1), ha consentito di ridurre, e poi rendere uguale a zero, il rischio di nuove infezioni da HIV tra gli emofilici: di conseguenza non sono attesi nuovi casi di infezione da HIV.

Per i soggetti che hanno contratto l'infezione da HIV, l'incidenza cumulativa di AIDS è del 44% a 11 anni dalla sieroconversione. Si conferma che l'età adulta alla sieroconversione è associata ad una progressione più rapida. Si è anche osservata una progressione più rapida per i soggetti seguiti al Sud ed Isole, rispetto al Nord ed al Centro, anche a parità di disponibilità di trattamenti antiretrovirali: questa osservazione andrà approfondita ulteriormente. Le nostre stime di incidenza cadono tra i limiti più bassi di incidenza descritti in emofilici americani ed i valori più elevati descritti in omosessuali e tossicodipendenti. Bias di selezione possono aver creato sottostime dell'incidenza. E' possibile però che vi siano alcuni elementi distintivi tra gli emofilici che spieghino in parte queste differenze: l'assenza di ulteriori contatti con HIV a partire dal 1987, dopo l'introduzione di concentrati virus-free, potrebbe essere un fattore importante. Rimane l'osservazione che i tassi di progressione verso l'AIDS in coorti di emofilici americani ed europei sono quasi costantemente inferiori a quelli descritti per omosessuali e tossicodipendenti.

Per quanto riguarda i dati di sopravvivenza, si dimostra un allungamento dei tempi di sopravvivenza mediana a differenti tempi (di calendario). Il miglioramento risulta per PCP ed altre malattie, ma non per il gruppo Neuro-AIDS, linfomi, KS e WS, sia per una scarsa numerosità che per le difficoltà di management clinico. L'analisi multivariata conferma una prognosi peggiore per il gruppo Neuro-AIDS, linfomi, KS e WS, rispetto a PCP ed altre malattie. Inoltre valori più elevati di CD4+ alla diagnosi di

AIDS sono risultati un determinante di sopravvivenza più prolungata; infine l'astensione terapeutica dopo la diagnosi di AIDS è l'altro fattore indipendentemente associato a rischi (aggiustati) di progressione più rapida, pur tenendo conto del disegno dello studio. I trend di sopravvivenza riportati in questo studio sono simili a quelli descritti in omosessuali ed tossicodipendenti, suggerendo che dopo l'AIDS l'accesso alle cure è simile per le diverse categorie a rischio. In conclusione si riporta un allungamento della sopravvivenza dopo l'AIDS in emofilici, associato al tipo di malattia AIDS, al livello di immunosoppressione, ed alla somministrazione di ZDV.

Parzialmente finanziato nell'ambito del Progetto "AIDS" Istituto Superiore di Sanità, contratti n.° 920Y, 920M, 930W.