

COFATTORI ASSOCIATI ALLA PROGRESSIONE IN AIDS, MORTALITÀ PRE-AIDS E TERAPIE ANTI-RETROVIRALI E DI PROFILASSI: RISULTATI DALLO STUDIO ITALIANO DI SIEROCONVERSIONE

Patrizio Pezzotti

Centro Operativo AIDS - Istituto Superiore di Sanità

INTRODUZIONE

Una delle caratteristiche peculiari del virus HIV è che dal momento dell'infezione allo sviluppo della malattia conclamata (AIDS) possono trascorrere molti anni. In particolare, è stato osservato che questo tempo può essere molto variabile con una probabilità di progressione verso l'AIDS nei primi due anni dopo l'infezione bassissima (intorno a 1%) ed un tempo stimato mediano intercorrente tra infezione ed AIDS di circa 10-12 anni. La distribuzione del tempo di incubazione dell'infezione da HIV è quindi una variabile fondamentale per i modelli statistico matematici utilizzati per stimare la dimensione attuale del fenomeno e predire le nuove infezioni ed i casi futuri di malattia.

Vari studi di coorte hanno evidenziato che l'età all'infezione è un cofattore associato alla progressione verso l'AIDS. Più precisamente, più l'età di infezione è avanzata e più rapida è la progressione verso la malattia conclamata. Per quanto riguarda la valutazione di altri cofattori quali modalità di trasmissione e sesso, la situazione è un po' più confusa. Ancor meno è noto se si iniziano ad osservare cambiamenti nel tempo di incubazione dovuti ad effetti della terapia. Obiettivo di questo studio è valutare questi cofattori in una grande coorte incidente di individui per i quali la data di sieroconversione è nota con una buona approssimazione. Saranno presentati, inoltre, dati relativi alla mortalità pre-AIDS ed alla diffusione di terapie precedenti la diagnosi di AIDS in quanto anche queste informazioni sono da prendere in considerazione nella modellizzazione dell'epidemia.

METODI

L'Italian Seroconversion Study è uno studio di coorte incidente multicentrico (16 centri) dove per i partecipanti la data di sieroconversione è nota con un piccolo grado di approssimazione. Infatti, il più importante criterio di inclusione è la disponibilità di un test HIV negativo documentato seguito da uno positivo confermato a non più di due anni di distanza. Gli individui sono poi invitati a presentarsi ogni sei mesi per una visita clinica e l'effettuazione di esami di laboratorio. Ogni sei mesi, per i partecipanti persi temporaneamente al follow-up (due anni dall'ultima visita), viene effettuato un controllo incrociato con le diagnosi notificate al registro nazionale AIDS presso il Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. Controlli più sporadici vengono poi effettuati dai centri clinici presso i comuni di residenza o nascita per verificare lo stato in vita.

ANALISI STATISTICA

La data di sieroconversione è stimata essere la data intermedia tra i due test. Utilizzando tecniche classiche di sopravvivenza (curve di Kaplan Meier e modelli a rischi proporzionali) sono stati valutati i tempi di progressione a due end-point (AIDS secondo definizione CDC '87 e morte per AIDS). Per

quanto riguarda la valutazione della mortalità pre-AIDS, è stato calcolato il tasso di mortalità separatamente per ogni gruppo a rischio. Infine, sono state calcolate, per gli individui che hanno avuto diagnosi di AIDS, semplici tabelle di frequenza di terapie antiretrovirali e di profilassi prima della diagnosi di AIDS separatamente per gruppo a rischio ed anno di diagnosi.

RISULTATI

L'analisi è stata effettuata su 1162 pazienti seguiti in media per oltre cinque anni. Circa il 60% di questi si erano infettati verosimilmente attraverso lo scambio di siringhe infette (tossicodipendenti). Le tabelle 1 e 2 mostrano i risultati di modelli multivariati a rischi proporzionali per la progressione verso i due end-point sopra descritti. Si evidenzia immediatamente che l'unico cofattore certamente associato è l'età alla sieroconversione. In particolare, le analisi ripetute per ogni gruppo a rischio confermavano l'effetto dell'età, mentre un pò più confusa era la valutazione degli effetti delle altre covariate.

Tabella 1: Risultati da modelli multivariati a rischi proporzionali in una coorte incidente 1162 individui con intervallo di sieroconversione < 2 anni.

end-point: AIDS	Rischio Relativo	95% IC*
Tutti i gruppi (1162)		
età	1.04	1.03 - 1.06
sezzo	1.00	0.67 - 1.50
anno SC**:	1.00	--
<87		
87 - 88	1.04	0.72 - 1.51
≥89	0.96	0.52 - 1.79
Tossicodipendenti (671):		
età	1.09	1.05 - 1.13
sezzo	1.07	0.66 - 1.73
anno SC**:	1.00	--
<87		
87-88	0.99	0.60 - 1.64
≥89	0.95	0.39 - 2.32
Omosessuali (306):		
età	1.03	1.00 - 1.06
anno SC**:	1.00	--
<87		
87-88	1.13	0.60 - 2.14
≥89	0.84	0.29 - 2.43
Eterosessuali (185):		
età	1.05	1.00 - 1.11
sezzo	1.22	0.36 - 4.15
anno SC**:	1.00	--
<87		
7-88	1.53	0.39 - 5.98
≥89	1.74	0.28 - 10.80

*IC= Intervalli di confidenza

**SC= Sieroconversione

Tabella 2: Risultati da modelli multivariati a rischi proporzionali in una coorte incidente 1162 individui con intervallo di sieroconversione < 2 anni.

end-point: morte	Rischio Relativo	95% IC*
Tutti i gruppi (1162)		
età	1.05	1.03 - 1.07
sezzo	1.02	0.59 - 1.77
anno SC**: <87	1.00	---
87 - 88	0.99	0.59 - 1.67
≥89	0.94	0.36 - 2.46
Tossicodipendenti (671):		
età	1.09	1.04 - 1.14
sezzo	0.92	0.48 - 1.77
anno SC**: <87	1.00	---
87 - 88	1.28	0.65 - 2.53
≥89	0.67	0.14 - 3.19
Omosessuali (306):		
età	1.06	1.02 - 1.10
anno SC**: <87	1.00	---
87 - 88	0.99	0.41 - 2.35
≥89	0.76	0.15 - 3.91
Eterosessuali (185):		
età	1.09	0.97 - 1.21
sezzo	5.41	0.39 - 74.53
anno SC**: <87	1.00	---
87 - 88	0.44	0.06 - 3.27
≥89	3.24	0.27 - 39.49

*IC= Intervalli di confidenza

**SC= Sieroconversione

La tabella 3 mostra le percentuali di pazienti che hanno avuto la diagnosi di AIDS dal 1987 in poi e che hanno effettuato una precedente terapia antiretrovirale e/o di profilassi. Si osserva immediatamente che il numero di pazienti che hanno effettuato terapie precedenti alla data di diagnosi di AIDS è aumentato costantemente nel tempo. Resta però una proporzione ancora abbastanza elevata di pazienti che non usufruiscono di tali potenziali benefici terapeutici.

Tabella 3: Casi di AIDS e proporzione di questi che hanno effettuato terapia antiretrovirale e profilassi anti-PCP ed anti-TBC, per anno di diagnosi*.

Anno	Terapia antiretrovirale	Profilassi
1987	1/ 8 (12.5%)	0/ 8 (0.0%)
1988	1/ 9 (11.1%)	0/ 9 (0.0%)
1989	6/22 (27.3%)	0/22 (0.0%)
1990	11/33 (33.3%)	1/33 (3.0%)
1991	13/44 (29.5%)	2/44 (4.5%)
1992	11/33 (33.3%)	3/33 (9.1%)
1993	28/57 (49.1%)	8/57 (14.0%)

*Nessun caso di AIDS diagnosticato prima del 1987 risulta essere stato trattato (trattamento disponibile dal 1987)

La tabella 4 infine riporta una stima del tasso di incidenza della mortalità pre-AIDS per gruppo a rischio. Emerge immediatamente che tale fenomeno è estremamente rilevante nei tossicodipendenti. In particolare, i decessi pre-AIDS osservati in questo gruppo della coorte sono pari a circa 1/5 dei casi di AIDS riportati. Per quanto riguarda gli altri due gruppi, non sono ancora stati riportati decessi precedenti la diagnosi di AIDS negli omosessuali, mentre il tasso di incidenza relativo agli eterosessuali deriva da l'osservazione di due unici decessi e di conseguenza ha un notevole grado di incertezza.

Tabella 4: Tasso di mortalità pre-AIDS per gruppo a rischio

	TD*	Omosessuali	Eterosessuali
anni persona	3582.3	1352.2	850.9
morti non AIDS	23	0	2
Tasso (per 1000 anni)	6.4	0.0	2.4

*TD= Tossicodipendenti

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio evidenziano che l'età è un importante cofattore da prendere in considerazione nella stima della distribuzione del tempo di incubazione. Va però evidenziato che se si assume che l'età alla sieroconversione per gruppo a rischio osservata in questa coorte (omosessuali con un'età alla sieroconversione molto più elevata rispetto agli altri due gruppi) sia rappresentativa dell'età alla sieroconversione in tutta la popolazione infettata, modelli matematico statistici separati per gruppo a rischio potrebbero in parte ridurre tale problema.

La modalità di trasmissione, il sesso e l'anno di sieroconversione non sembrano essere cofattori associati alla progressione verso l'AIDS o la morte per AIDS. Il fatto che l'anno di sieroconversione non sia un cofattore associato alla progressione verso questi due end-point suggerisce che al momento non c'è ancora evidenza di una modifica del tempo di incubazione tra vecchi e recenti "sierconvertiti".

Interpretazioni di tale risultato possono essere varie: 1) effetto di terapie pre-AIDS molto lieve; 2) poca diffusione di tali terapie per poterne evidenziare un potenziale effetto benefico; 3) effetto delle terapie esistente ma controbilanciato da possibili effetti opposti quali un aumento della virulenza dei ceppi circolanti o anticipazione diagnostica.

La diffusione delle terapie prima della diagnosi di AIDS è andata costantemente aumentando in questa coorte anche se la proporzione dei non trattati nei diagnosticati nel 1993 è ancora elevata. Tale dato è da considerarsi abbastanza anomalo, soprattutto se si considera che questa è una coorte di individui che sono routinariamente seguiti dalla sierconversione.

La mortalità pre AIDS osservata nei tossicodipendenti è particolarmente elevata. La causa principale era l'overdose. Il numero di morti prima di una possibile diagnosi di AIDS era circa un quinto dei casi di AIDS osservati. E' comunque difficile stabilire quanti individui in una coorte di infetti morirà prima di una diagnosi di AIDS. Questo perché il rischio di sviluppare l'AIDS cambia al passare del tempo dalla sierconversione e ciò può modificare il rischio di morte dovuto ad altre cause. Tuttavia, se si assume che il rapporto tra rischio di AIDS e rischio di morte pre-AIDS resterà costante circa il 15% dei tossicodipendenti morirà prima di poter sviluppare l'AIDS. Di conseguenza modelli matematico statistici che non terranno conto di tale fenomeno sottostimeranno il numero di infetti in tale gruppo a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Rezza G., Lazzarin A., Angarano G., *et al.* The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS*, 1989, 3:87-90.
2. Rezza G., Lazzarin A., Angarano G., *et al.* Risk Of AIDS In HIV Seroconverters: A Comparison Between Intravenous Drug Users And Homosexual Males. *European Journal of Epidemiology*, 1990, 6:99-101.
3. Mariotto A., Mariotti S., Pezzotti P., *et al.* Estimation Of The AIDS Incubation Period In Intravenous Drug Users: A Comparison With Male Homosexuals. *American Journal of Epidemiology*, 1992, 135:428-437.
4. Pezzotti P., *et al.* Influence Of Gender, Age And Transmission Category On The Progression From HIV Seroconversion To AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1992, 5:745-747.
5. Rezza G., Pezzotti P., Lazzarin A., *et al.* Rischio di AIDS e Predittori di Progressione Clinica in una Coorte di Soggetti con Epoca di Sieroconversione per HIV Nota. *GIAIDS*, 1992, 3:39-42.
6. Rezza G., Pezzotti P., Lazzarin A., *et al.* Disease Progression And Early Predictors Of AIDS In HIV-Seroconverted Injecting Drug Users. *AIDS*, 1992, 6: 421-426.
7. Dorrucchi M., Rezza G., Pezzotti P., *et al.* The Seroconversion Study on The Natural History of HIV Infection. *HIV Epidemiology: Models and Methods*, 1994, 279-291.
8. Cozzi Lepri A., Pezzotti P., Dorrucchi M., *et al.* HIV disease progression in 854 women and men infected through injection drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. *British Medical Journal*, 1994, 309:1537-1542.