Terapia precoce migliore di quella tardiva nell'HIV: lo studio NA-ACCORD

Data 02 febbraio 2010
Categoria infettivologia

Iniziare la terapia antiretrovirale prima che la conta cellulare di CD4+ scenda al di sotto di un valore prestabilito aumenta significativamente la sopravvivenza rispetto ad un inizio posticipato a uno stadio più avanzato.

L'introduzione della terapia antiretrovirale ha ridotto drasticamente la progressione di malattia e la mortalità dei pazienti affetti da HIV, ma il momento ottimale per iniziare la terapia rimane ancora da chiarire. Le attuali linee guida raccomandano il trattamento per i pazienti asintomatici quando la conta dei CD4+ è <350 cellule/mm³ sulla base dei dati osservazionali raccolti nel tempo; mancano però evidenze da studi randomizzati.
I dati che stanno emergendo sui benefici di un trattamento antiretrovirale precoce, inclusi una migliore risposta alla terapia e una preservazione della risposta immune, suggeriscono che iniziare più precocemente una terapia antiretrovirale può migliorare gli esiti nel lungo termine.

In questo studio, in una prima analisi sono stati valutati tutti i pazienti HIV positivi con una conta cellulare di CD4+ compresa tra 351 e 500 cellule/mm³ e in una seconda tutti i pazienti con CD4+ >500 per mm³ che non avessero ricevuto in precedenza terapia antiretrovirale e senza una storia di AIDS conclamato per determinare se l'inizio precoce di una terapia antivirale sia associato ad una sopravvivenza migliore rispetto ad una terapia posticipata.

I dati sono stati raccolti dalla collaborazione di 22 gruppi di ricerca del Nord America e Canada all'interno dello studio NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design). Sono state condotte analisi parallele su due distinti gruppi di pazienti che hanno ricevuto assistenza medica tra Gennaio 1996 e Dicembre 2005.
La terapia antiretrovirale era costituita da un regime di almeno 3 farmaci antiretrovirali che comprendeva un inibitore delle proteasi, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa o tre inibitori nucleosidici inclusi abacavir o tenofovir.
Sono stati confrontati i tassi di mortalità da qualsiasi causa nel gruppo che ha iniziato la terapia precocemente (early therapy) con quelli del gruppo che ha cominciato la terapia con una conta cellulare di CD4+ al di sotto di 351 (deferred therapy). Il follow-up è cessato alla morte, a 1 anno dopo l'ultima conta cellulare o nel Dicembre 2005 (a seconda di quale evento si sia verificato prima).

Nella prima analisi, sono stati inclusi 8362 pazienti con una conta cellulare di CD4+ compresa tra 350 e 500. Di questi 2084 (25%) hanno iniziato la terapia antiretrovirale entro il range di interesse, 6278 (75%) ha rimandato la terapia finchè la conta dei CD4+ non era scesa al di sotto del livello inferiore del range (350). Dei pazienti del gruppo deferred-therapy 2829 (45%) non hanno mai avuto una conta cellulare al di sotto di 351 CD4+; i dati relativi al 22% dei pazienti non sono stati inclusi perché i pazienti avevano iniziato la terapia oltre l'intervallo stabilito di 6 mesi dopo la prima conta cellulare CD4+ che andava da 351 a 500 cellule. Gli altri 3449 pazienti (55%) sono arrivati ad una conta di CD4+ <=350 cellule e di questi pazienti 803 hanno iniziato la terapia entro i sei mesi dopo la prima conta cellulare <=350.

Si sono verificati 137 decessi nel gruppo early-therapy e 238 nel gruppo deferred. Il tasso grezzo di mortalità nel gruppo early-therapy era di 1,6 morti per 100 persone-anno. Il tasso del gruppo deferred non è stato calcolato a causa dei dati censurati per violazioni del protocollo.
Il rischio relativo di morte nel gruppo deferred-therapy, se confrontato con quello del gruppo early-therapy era di 1,69 (CI 95% 1,26-2,26; p<0,001).
I risultati sono rimasti simili anche dopo aggiustamento per età; non si sono evidenziate significative interazioni tra gli effetti del ritardo dell'inizio della terapia ed età, sesso, livelli di HIV RNA, infezioni da HCV, storia di abuso di droghe per via endovenosa. Non per tutti i pazienti erano disponibili dati relativi ai livelli di RNA HIV. La valutazione dei pazienti per i quali si conoscevano tali dati hanno mostrato un rischio relativo di morte, comparato con quello del gruppo early simile a quello rilevato in precedenza (RR 1,63; CI 95% 1,21-2,19; p=0,002). Escludendo i pazienti per i quali non c'erano dati sull'abuso di droghe e.v, il rischio per il gruppo deferred-therapy rispetto al gruppo early-therapy rimaneva significativamente elevato (RR 1,66; CI 95% 1,02-2,70; p=0,04). Aggiustando i risultati per storia di pregresso utilizzo di droghe il rischio nel gruppo deferred-therapy era attenuato inferiore (RR 1,28; CI 95% 0,85-1,93; p=0,23); i pazienti con anamnesi positiva per utilizzo di droghe avevano un rischio di morte più elevato rispetto ai pazienti senza storia di abuso (RR 1,64; CI 95% 1,10-2,44; p=0,01).
Sono stati esclusi i gruppi sui quali non si erano raccolti dati riguardo alla co-infezione da HCV e i risultati erano simili a quelli dell'analisi primaria (RR 1,71; CI 95% 1,20-2,45; p=0,03). La presenza di confezione da HCV era associata ad aumentato rischio di morte (RR 1,85 CI 95% 1,07-3,23; p=0,03). Dopo l'esclusione di pazienti con infezione HCV il rischio di morte nel gruppo deferred-therapy rimaneva significativamente elevato(RR 1,52; CI 95%, 1,01-2,28 p=0,04).

Nella seconda analisi sono stati inclusi 9155 pazienti con una conta cellulare di CD4+ >500 cellule, dei quali 2220 (24%) hanno iniziato la terapia antiretrovirale entro 6 mesi dalla prima conta linfocitaria risultata all'interno del range di interesse (351-500) rispetto a 6935 (76%) che hanno ritardato l'inizio della terapia. Di questi ultimi pazienti del gruppo deferred-therapy 3054 (44%) non hanno mostrato una conta cellulare inferiore a 500 CD4+; 3881 hanno raggiunto livelli di cellule CD4+ <500. Di questi pazienti 539 (14%) hanno iniziato terapia antiretrovirale entro 6 mesi dalla prima conta cellulare risultata <=500. La percentuale di pazienti che iniziava la terapia antiretrovirale con livelli di CD4+ >500 ha

raggiunto un picco nel 1999 del 15%, mentre è sceso fino a meno del 10% nel 2003.
Si sono verificati 113 decessi nel gruppo early-therapy e 198 nel gruppo deferred. Il tasso grezzo di mortalità nel gruppo early-therapy era di 1,3 morti per 100 persone-anno. Anche in questo caso il tasso del grupo deferred non è stato calcolato a causa dei dati censurati per violazioni del protocollo.

Come nell'analisi precedente, la mortalità tra i pazienti del gruppo deferred-therapy rispetto al gruppo early-therapy, aumentava del 94% (RR 1,94; CI 95%, 1,37- 2,79; p<0,001). Dopo le analisi ristrette per i pazienti per i quali erano disponibili i dati riguardo ai livelli di HIV RNA, il rischio relativo per il gruppo deferred-therapy appariva simile all'analisi primaria (RR 1,85; CI 95%, 1,20- 2,86, p=0,006). Dopo l'esclusione dei gruppi per cui non erano stati raccolti dati riguardanti lo stato di infezione da HCV, il rischio di morte era simile a quello dell'analisi primaria (RR 2,03; IC 95%, 1,37-3,01; p <0,001) e anche dopo l'esclusione dei pazienti con infezione da HCV, il rischio di morte per il gruppo deferred-therapy era rimasto nettamente elevato (RR 1,90; IC 95% 1,14-3,18; p = 0,01). Anche in questo caso, il rischio di morte non era stato significativamente associato con la razza o il livello di HIV RNA al basale. Il sesso femminile era stato associato ad un aumentato rischio di morte, ma perdeva di significatività dopo adeguamento per i livelli di HIV RNA al basale, abuso di droghe ev o presenza di confezione da HCV. Pochissimi pazienti in deferred-therapy sono passati ad una conta di CD4+ <351. Quando i dati di questi pazienti sono stati limitati alla prima conta CD4+ <351, il rischio relativo di morte tra i pazienti in deferred-therapy con CD4+ compresi tra 351 e 500 rispetto ai pazienti in early-therapy con conta di CD4+ >500, era 1,80 (IC 95% 1,24-2,62; p=0,002).

Il regime antiretrovirale e la percentuale di pazienti andati incontro a soppressione virale (come indicatore di aderenza alla terapia) erano simili nei gruppi e l'aumento del rischio di morte riscontrato per i pazienti che rimandavano il trattamento era simile lungo i 10 anni di studio.

I benefici di una terapia precoce vanno valutati contro i potenziali effetti avversi: i nuovi farmaci antiretrovirali sono più potenti, hanno minori effetti collaterali e possono essere somministrati meno frequentemente rispetto ai precedenti regimi terapeutici; questo facilita una maggiore compliance e aderenza alla terapia che si traducono anche in una minore rischio di farmacoresistenza.
Condizioni morbose non strettamente correlate all'infezione da HIV si sono verificate in percentuali diverse tra i pazienti dei due gruppi; livelli minori di cellule CD4+ sono associati ad un più alto rischio di insufficienza cardiovascolare, epatica, renale, con condizioni neoplastiche non strettamente HIV correlate e il ricorso ad una terapia in epoca più precoce sembrerebbe ridurre il rischio di queste condizioni morbose.

Gli autori concludono che iniziare la terapia antiretrovirale prima che la conta cellulare di CD4+ scenda al di sotto di un valore prestabilito aumenta significativamente la sopravvivenza rispetto ad un inizio posticipato a uno stadio più avanzato (69% nei pazienti con 350>CD4+>500; 94% nei pazienti con CD4+>500). Inoltre, iniziare precocemente la terapia antiretrovirale, a livelli più alti di CD4+, riduce il rischio di alcuni effetti tossici tipici della terapia stessa come neuropatia periferica, anemia, e insufficienza renale. Di contro, non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine della terapia antiretrovirale.

Commento

Questo lavoro, benché abbia vari punti di forza tra cui la durata, il consistente numero di pazienti reclutati, il disegno dello studio, simile per certi aspetti ad un trial randomizzato, presenta anche vari limiti come la presenza di bias propri degli studi osservazionali. Per questo motivo sarebbero necessari trial clinici randomizzati per poter mostrare il vantaggio in termini di sopravvivenza della terapia precoce.

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea l'importanza di stabilire quale sia il momento ottimale per iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente HIV positivo asintomatico: questo infatti è stato uno dei punti centrali e oggetto di controversie nella cura di pazienti con HIV fin dall'introduzione del primo agente antiretrovirale, più di due decenni fa. Vengono sottolineati, inoltre, i limiti e i punti di forza dello studio, insieme alla considerazione che, non essendo uno studio randomizzato, i pazienti che hanno iniziato la terapia precocemente potrebbero aver tenuto uno stile di vita che abbia in qualche modo contribuito alla salvaguardia della propria salute. Pertanto anche dall'editoriale emerge la necessità di un trial randomizzato per provare le crescenti osservazioni cliniche che indirizzano verso un più precoce inizio della terapia antiretrovirale.

Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoressa Laura Franceschini

Riferimenti bibliografici

Kitahata M et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009; 360: 10.1056/nejmoa0807252.

Sax PE, Baden LR. When to start antiretroviral therapy-Ready when you are? N Engl J Med 2009; 360: 10.1056/nejme0902713.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]