Profilassi protratta anti-HIV durante l'allattamento riduce trasmissione postnatale

Data 02 aprile 2009
Categoria infettivologia

L'estensione della profilassi con nevirapina o nevirapina + zidovudina fino alla 14a settimana di vita del neonato, riduce in maniera significativa il rischio di trasmissione postnatale dell'infezione da HIV-1.

Nell'Africa subsahariana, dove l'allattamento è critico per la sopravvivenza del bambino, la trasmissione postnatale del virus dell'HIV di tipo 1 (HIV-1) colpisce fino al 16% dei neonati non trattati in cui l'allattamento viene protratto fino al secondo anno di vita (Wilfert CM et al. J Infect Dis 2007; 195: 165-7). Sebbene siano stati identificati degli interventi efficaci per ridurre la trasmissione del virus intrauterina e durante il parto (Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1), l'allattamento riduce l'efficacia di tali metodi (Petra Study Team. Lancet 2002; 359: 1178-86; Leroy V et al. AIDS 2002; 16: 631-41).

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo di questo RCT di fase III, in aperto, denominato PEPI (Post-Exposure Prophylaxis of Infants), è stato valutare se l'estensione della profilassi con nevirapina o nevirapina + zidovudina fino alla 14a settimana di età (quando il programma vaccinale viene completato in Malawi) consente di ridurre il tasso di infezioni da HIV-1 rispetto alla somministrazione di una dose singola di nevirapina associata ad una settimana di terapia con zidovudina(controllo).

Nello studio, condotto al Queen Elizabeth Central Hospital in Malawi e in altri 5 presidi sanitari in Blantyre (Malawi) sono state incluse donne con infezione da HIV-1 ed età =18 anni (le donne con età <18 anni sono state arruolate previa autorizzazione da parte di un tutore), in gravidanza o che avevano partorito entro le 24 ore precedenti al reclutamento in uno degli ospedali coinvolti nello studio o residenti in un'area limitrofa, con in programma di tornare alle visite di follow-up nei successivi 2 anni ed intenzionate ad allattare. Il reclutamento è stato effettuato tra il mese di aprile 2004 ed il mese di agosto 2007.

Immediatamente dopo la nascita, fino alla 14a settimana di età, i neonati sono stati randomizzati ad uno dei tre regimi terapeutici: singola dose di nevirapina + 1 settimana di terapia con zidovudina (controllo), controllo + estensione della profilassi con nevirapina (estensione della nevirapina) o controllo + estensione della profilassi con nevirapina + zidovudina (estensione della doppia profilassi). Nei neonati inclusi nei gruppi con estensione della profilassi che hanno manifestato l'infezione da HIV-1 durante le prime 14 settimane di vita, i trattamenti sono stati interrotti nonostante i bambini siano stati comunque seguiti per tutta la durata dello studio.

L'end point primario dell'RCT era il tasso di infezioni da HIV-1 all'età di 9 mesi, valutato per i neonati che entro le prime 48 ore dalla nascita hanno dato esito negativo al test PCR per l'HIV-1. La presenza dell'infezione è stata valutata a 6, 9 e 14 settimane e a 6, 12, 18 e 24 mesi. Ulteriori end point primari sono stati la sopravvivenza libera da malattia durante il follow-up e il profilo di sicurezza dei regimi farmacologici sperimentali. Il rischio di infezione da HIV-1 è stato calcolato tramite l'analisi Kaplan-Meier.

Dei 3016 neonati inclusi nello studio, 255 hanno evidenziato infezione da HIV-1. Di questi, 242 sono stati casi confermati e 13 presunti. La frequenza di infezioni da HIV presunte è risultata simile fra i 3 gruppi (p=0,22 per tutti i confronti). Sia le infezioni confermate che quelle presunte sono state incluse nell'analisi primaria, sebbene l'analisi limitata alle infezioni confermate abbia fornito risultati simili (i dati non sono stati riportati).
I tassi di positività all'HIV-1 riscontrati al momento della nascita tramite l'analisi del DNA sono stati del 6,5% per il gruppo di controllo e 7,1% per entrambi i gruppi di estensione della profilassi (p=0,85). Prima dell'end point primario a 9 mesi, il numero di neonati deceduti al follow-up in assenza di un test positivo per l'HIV-1 sono stati 136 nel gruppo controllo, 131 nel gruppo estensione della nevirapina e 109 nel gruppo estensione della doppia profilassi.

I neonati non infetti alla nascita, di età compresa tra 6 settimane e 18 mesi, inclusi nel gruppo controllo, hanno evidenziato una maggiore frequenza di infezioni da HIV-1 rispetto ai gruppi di estensione della profilassi. Tra i neonati di 9 mesi di età, il tasso stimato di infezioni da HIV-1 è stato 10,6% per il gruppo controllo, 5,2% per il gruppo estensione della nevirapina (p<0,001) e 6,4% per il gruppo estensione della doppia profilassi (p=0,002). A 9 mesi, il numero di neonati con esito positivo al test PCR è stato 98 per il gruppo controllo, 51 per il gruppo estensione della nevirapina e 61 per il gruppo estensione della doppia profilassi.
L'effetto protettivo stimato per l'estensione della profilassi con nevirapina è risultato pari al 67% (95% CI 43-81) a 6 settimane, 67% (49-79) a 14 settimane, 60% (42-73) a 6 mesi e 51% (30-66) a 9 mesi. L'effetto protettivo per l'estensione della doppia profilassi è stato 69% (45-83) a 6 settimane, 66% (48-78) a 14 settimane, 49% (27-64) a 6 mesi e 40% (16-57) a 9 mesi. Nessuna differenza tra i due gruppi di estensione della profilassi è stata osservata per ciascun intervallo temporale.

In totale, 285 neonati sono deceduti durante lo studio: 106 nel gruppo controllo, 89 nel gruppo estensione della profilassi con nevirapina e 90 nel gruppo estensione della doppia profilassi. A 9 mesi, la mortalità è stata dell'8,9% (7,1-11,1) nel gruppo controllo, 6,8% (5,2-8,7) nel gruppo estensione della nevirapina e 6,3% (4,8-8,2) nel gruppo estensione della doppia profilassi.

Le principali cause di mortalità sono state gastroenteriti (30% nel gruppo controllo, 26% nel gruppo estensione della nevirapina e 30% nel gruppo estensione della doppia profilassi) e polmoniti (26%, 23% e 21% rispettivamente). A 9 mesi, il tasso di sopravvivenza senza infezione da HIV-1 è risultato significativamente maggiore per entrambi i gruppi di estensione della profilassi mentre a 15 mesi la sopravvivenza è apparsa significativamente maggiore per il gruppo estensione della doppia profilassi.

In totale, sono stati riportati 1283 eventi avversi gravi in 887 neonati, senza differenze significative tra i 3 gruppi per tutti gli eventi avversi (p=0,34) o per quelli correlati alle singole terapie (p=0,14). I più frequenti eventi avversi gravi sono stati osservati a livello respiratorio (329 eventi), gastrointestinale (227 eventi) ed ematologico (191 eventi) con percentuali simili fra i 3 gruppi. Tra i neonati inclusi nel gruppo estensione della doppia profilassi è stato evidenziato un incremento significativo nel numero di eventi avversi possibilmente correlati all'uso del farmaco in studio (principalmente neutropenia).

I risultati di tale studio dimostrano che l'estensione della profilassi con nevirapina o nevirapina + zidovudina fino alla 14a settimana di vita del neonato, riduce in maniera significativa il rischio di trasmissione postnatale dell'infezione da HIV-1 con un'efficacia superiore al 60%.

Commento

Il rischio cumulativo di infezione postnatale dalla nascita alla 14a settimana di età è stato l'8,4% nel gruppo controllo contro il 2,8% nei gruppi di estensione della profilassi. Tale differenza (circa il 5%) è perdurata fino al 24o mese di vita.
L'estensione della profilassi con nevirapina fino alla 14a settimana di vita è apparsa sicura, con un tasso di eventi avversi paragonabile a quello osservato nel gruppo di controllo. La profilassi è risultata pratica ed efficace sia nel ridurre la trasmissione dell'infezione da HIV-1, sia nell'aumentare la sopravvivenza libera da infezione in una popolazione in cui l'allattamento al seno rappresenta una pratica molto diffusa.
L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come oltre 200.000 dei 500.000 nuovi casi di infezione da HIV che ogni anno colpiscono i neonati, sono dovuti alla trasmissione del virus attraverso il latte materno (Jones G et al. Lancet 2003; 362: 65-71).

In tale contesto, l'estensione della profilassi con nevirapina associata o meno a zidovudina ha consentito di aumentare del 40-51% la prevenzione dell'infezione da HIV a 9 mesi rispetto alla profilassi standard. Per contro, i tassi di trasmissione dell'infezione sono risultati più che raddoppiati in entrambi i gruppi di estensione della profilassi tra il 9o e 24o mese di vita del bambino, periodo durante il quale molte donne continuano l'allattamento; nessuna differenza tra i 2 trattamenti è stata invece osservata in termini di mortalità.
Inoltre, sebbene al 9o mese di vita la sopravvivenza libera da infezione fosse significativamente maggiore in entrambi i gruppi di estensione della profilassi, il beneficio è andato perduto a 12 mesi nel gruppo estensione della profilassi con nevirapina + zidovudina e a 15 mesi nel gruppo di estensione della profilassi con nevirapina.

Protrarre l'allattamento oltre il periodo della profilassi antiretrovirale altera l'efficacia nel tempo dei regimi di estensione della profilassi e rende difficile l'attuazione di tali strategie in popolazioni che praticano un allattamento prolungato.

In ragione di ciò, aumentare la durata del trattamento per l'intero periodo di allattamento appare l'approccio più ragionevole, tuttavia sono necessari ulteriori dati per esaminare il ricorso a strategie potenzialmente utili quali riduzione della durata dell'allattamento o prolungamento della profilassi antiretrovirale, con particolare attenzione agli effetti avversi dei farmaci e alla comparsa di ceppi di HIV-1 farmaco-resistenti.

Dottor Alessandro Oteri

Riferimentibibliografici

Kumwenda NI et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. N Engl J Med 2008; 359:119-29.
Gray GE Saloojee H. Breast-feeding, antiretroviral prophylaxis, and HIV. N Engl J Med. 2008; 359: 189-91.

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