Aspettativa di vita con la terapia antiretrovirale combinata nei Paesi industriali

Data 21 maggio 2009
Categoria infettivologia

L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da HIV trattati con terapia antiretrovirale combinata è aumentata tra il 1996 ed il 2005, pur con una notevole variabilità tra i sottogruppi di pazienti considerati.

Il trattamento con farmaci antiretrovirali nei pazienti affetti da HIV-1 è significativamente migliorato dal 1996, anno dell'introduzione della terapia antiretrovirale combinata. Nei pazienti naïve, la scelta della terapia combinata deriva in genere da 2 tipi di regime a base di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o di inibitori della proteasi (PI). Entrambi i regimi terapeutici agiscono sopprimendo la replicazione virale ed aumentando rapidamente la conta dei CD4. Trial clinici e studi osservazionali hanno evidenziato riduzioni considerevoli in termini di mortalità e morbilità nei pazienti HIV-positivi a seguito della terapia combinata.
Tuttavia, l'effetto dell'infezione sull'aspettativa di vita nell'era della terapia combinata non è ancora del tutto compreso data la relativa novità del trattamento.
Per confrontare l'effetto su tasso di mortalità ed aspettativa di vita tra i soggetti HIV-positivi in terapia combinata nei Paesi industrializzati in 3 distinti periodi (1996–99, 2000–02 e 2003–05) ed in sottogruppi definiti in base alle caratteristiche dei pazienti al momento dell'avvio della terapia è stato condotto l'Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), uno studio di coorte multinazionale. Sono stati considerati eleggibili gli studi di coorte che avevano arruolato almeno 100 pazienti (=16 anni) affetti da HIV-1 e naïve per il trattamento antiretrovirale che avevano iniziato una terapia combinata con almeno 3 antiretrovirali e seguiti per almeno un anno.
Lo studio ha selezionato 14 coorti, tra cui una italiana (ICONA: Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients).

L'analisi dei pazienti è partita dal 1° gennaio 1996 (inizio della terapia combinata) fino al 31 dicembre 2005 (termine del follow-up) e si è basata su 43.355 pazienti e 2050 (4,7%) decessi.
I pazienti sono stati stratificati per sesso, conta al basale di CD4 ed uso di droghe per via iniettiva.
Il tasso di mortalità totale (=20 anni), il tasso di mortalità tra 20 e 44 anni e gli anni di vita potenzialmente persi (PYLL) si sono ridotti tra il 1996-99 ed il 2003–05.
Nello stesso periodo, si è assistito ad un aumento dell'aspettativa di vita di circa 13 anni per i pazienti di 20 e 35 anni, con un declino del tasso di mortalità sia all'avvio del trattamento che durante il follow-up. Stratificando i risultati per sesso e modalità di trasmissione (es. uso di droghe per via iniettiva vs droghe non iniettive), è risultato che le donne presentavano un tasso di mortalità e PYLL più bassi ed un'aspettativa di vita maggiore rispetto agli uomini, mentre il ricorso a droghe per via iniettiva ha comportato un tasso di mortalità più elevato ed una minore aspettativa di vita, soprattutto a 20 e 35 anni. Stratificando i risultati secondo la conta di CD4 al basale, mortalità totale, mortalità a 20 e 44 anni e PYLL si sono ridotti significativamente all'aumentare della conta di CD4.

Secondo l'analisi di questi studi di coorte, la terapia antiretrovirale combinata ha permesso un miglioramento degli outcome tra il 1996 ed il 2005, caratterizzato da una marcata riduzione di tasso di mortalità e PYLL, con conseguente aumento dell'aspettativa di vita e della percentuale di pazienti in vita tra i 20 e 44 anni, confermando i risultati di studi precedenti. L'aspettativa di vita differisce nettamente a seconda dei sottogruppi considerati, risultando più bassa per i pazienti con presunta trasmissione dell'infezione mediante l'uso di droghe per via iniettiva e con bassa conta di CD4 all'inizio della terapia.
La progressiva riduzione della mortalità e l'aumento dell'aspettativa di vita nei 3 periodi esaminati sono probabilmente il risultato del miglioramento della terapia nel corso degli anni e del continuo declino del tasso di mortalità tra soggetti in trattamento per lunghi periodi.
All'inizio dell'era antiretrovirale, le monoterapie rappresentavano la principale forma di trattamento ma, dall'avvento della terapia combinata, la triplice terapia è diventata la cura standard per i pazienti HIV-positivi dei Paesi più ricchi. Questi progressi terapeutici hanno trasformato l'infezione da HIV da una malattia fatale ad una condizione cronica a lungo termine. Grazie al miglioramento della terapia, si sta assistendo anche ad un calo della mortalità per patologie HIV-correlate come ad esempio il linfoma non-Hodgkin. Tuttavia, nonostante questi risultati incoraggianti, c'è ancora un'eccessiva discrepanza tra l'aspettativa di vita della popolazione generale e quella dei soggetti HIV-positivi.

Una persona che inizia la terapia combinata a 20 anni può aspettarsi di vivere circa 43 anni, cioè 2/3 dell'aspettativa della popolazione generale dei Paesi industrializzati.
Questa discrepanza potrebbe essere attribuita alla fase attiva dell'infezione o ad altri problemi sottostanti di ordine sanitario, comportamentale e socioeconomico.

Esistono altre diversità considerevoli come la differenza dell'aspettativa di vita a seconda del ricorso o meno a droghe per via iniettiva, spiegabile con problemi di aderenza alla terapia, inadeguato accesso al trattamento, contestuale abuso di droga, alcol e tabacco, co-infezione da HCV, status socioeconomico.
L'aspettativa di vita più elevata nelle donne potrebbe essere dovuta ad una più alta conta di CD4 al basale, poiché le donne tendono ad avere una diagnosi più precoce dell'infezione.

Il valore di questo studio è potenzialmente limitato dalla sottosegnalazione dei decessi nelle coorti non attivamente collegate a dati amministrativi, con una possibile sottostima del tasso di mortalità.

Inoltre, i metodi di segnalazione tra le varie coorti non sono stati gli stessi (alcune hanno usato il record linkage mentre altre si sono avvalse di sistemi di autosegnalazione).
Gli autori non hanno avuto a disposizione dati dettagliati relativi alle cause di decesso. Nell'85% dei casi sono state raccolte alcune informazioni sulle cause del decesso: condizioni legate all'AIDS (50%), neoplasie non AIDS-correlate, patologie cardiache, infezioni e cause violente (compresi suicidio ed abuso di droghe).
Infine, la stima della mortalità nell'ultimo intervallo considerato (=65 anni) è stata resa difficoltosa dalla mancanza di follow-up per anni-persona (pochi pazienti in questo studio avevano superato i 65 anni ed i pazienti arruolati tendevano ad essere più giovani rispetto alla popolazione generale).
Sarebbe quindi necessario un follow-up relativo ai pazienti più anziani trattati con terapia combinata per produrre delle stime veritiere dei tassi di mortalità e dell'aspettativa di vita.

L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da HIV trattati con terapia antiretrovirale combinata è aumentata tra il 1996 ed il 2005, pur con una notevole variabilità tra i sottogruppi di pazienti considerati. In media, l'aspettativa di vita a 20 anni si è ridotta di circa un 1/3 rispetto alla popolazione generale.

Finanziamento

Lo studio è stato finanziato da UK Medical Research Council e GlaxoSmithKline.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentobibliografico

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008: 372: 293-9.

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