Terapia antiretrovirale precoce riduce mortalità in lattanti HIV-infetti

Data 27 agosto 2009
Categoria infettivologia

Nei bambini HIV-infetti, la terapia antivirale iniziata a 7 settimane di vita, indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4, riduce la mortalità precoce dal 16% al 4% rispetto alla terapia antivirale iniziata in accordo alla riduzione dei CD4 o in seguito a progressione della malattia.

I lattanti infetti da HIV-1 presentano una maggior frequenza di progressione della malattia e di mortalità rispetto ai bambini, anche se hanno una più elevata percentuale di CD4. Mentre il trattamento precoce potrebbe essere appropriato per i lattanti, il proseguimento della terapia durante la vita può rappresentare un problema, a causa del possibile limite della reperibilità dei farmaci, dell'aderenza e della tossicità a lungo termine e del possibile sviluppo di resistenza, oltre a problemi di carattere economico.
Lo studio CHER presentato in questo lavoro, valuta il momento migliore per l'inizio della terapia antiretrovirale e la sua durata in lattanti con infezione da HIV intrauterina o intraparto.
Lo studio CHER è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, condotto in Sud Africa in due centri ospedalieri, uno a Soweto ed uno a Cape Town e fa parte di un programma internazionale fra Sud Africa, Gran Bretagna ed il National Institute of Health, denominato Comprehensive International Program for Research in AIDS.
Lo screening per arruolare i partecipanti allo studio è stato effettuato su 5985 neonati di madri HIV-infette coinvolte nei programmi di prevenzione della trasmissione materna di HIV, che prevedono la somministrazione di nevirapina o zidovudina, con tempi e protocolli diversi.

I risultati riportati in questo studio hanno dimostrato che 405 neonati (6.8%) erano HIV-positivi. Sono stati poi esaminati 155 lattanti provenienti da altri centri, per un totale di 560 lattanti HIV-infetti. I criteri di inclusione erano: lattanti tra 6 e 12 settimane di vita, con diagnosi molecolare di infezione da HIV effettuata a 4 settimane di vita ed una percentuale di CD4 =25%. Di questi, 155 non hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati quindi esclusi dallo studio. La dimensione del campione per ciascun trattamento è stata stabilita utilizzando metodi validati per la stima della valenza statistica in studi clinici complessi pertanto, dei 377 partecipanti, 125 sono stati assegnati al gruppo con terapia posticipata e 252 nei gruppi con terapia precoce.
I lattanti sono stati quindi randomizzati a ricevere:
- terapia antivirale precoce per 96 settimane;
- terapia antivirale precoce per 40 settimane;
- terapia antivirale posticipata.

Per quanto riguarda la decisione di iniziare la terapia nel gruppo con terapia posticipata o di riprendere la terapia nei gruppi con terapia precoce, sono stati valutati parametri immunologici quali la conta dei CD4 <20% o, nel caso di lattanti, una percentuale di CD4 < 25% o una conta di CD4 <1000/mm3 in accordo con le linee guida dell'OMS. I criteri clinici sono stati quelli previsti dal Center for Disease Control and Prevention (CDC) stadio C o B avanzato*.
Dopo la randomizzazione, i lattanti sono stati visitati ogni 4 settimane fino a 24 settimane, poi ogni 8 settimane fino a 48 settimane e quindi ogni 12 settimane. L'end point primario era la morte o il fallimento della terapia di I linea.
La terapia antiretrovirale di I linea consisteva in: zidovudina 240 mg/m2 + lamivudina 4 mg/kg entrambe 2 volte/die insieme a lopinavir 300 mg/m2-ritonavir 75 mg/m2 (entrambi 2 volte/die) fino a 6 mesi di età, in seguito le dosi di lopinavir e ritonavir sono state ridotte, rispettivamente, a 230 mg/m2 e 57.5 mg/m2.
La terapia antiretrovirale di II linea prevedeva didanosina, abacavir e nevirapina (o efavirenz se il bambino era >3 anni). I partecipanti allo studio passavano a questa terapia se nel corso del trattamento presentavano una conta di CD4 <20% o un passaggio allo stadio B avanzato o allo stadio C della classificazione CDC, oppure in seguito a tossicità da farmaci.
Come prevenzione della trasmissione materna di HIV, il 62% delle madri ed il 51% dei neonati hanno ricevuto una singola dose di nevirapina, mentre il 20% delle madri ed il 27% dei neonati hanno ricevuto zidovudina e nevirapina. L'11% delle madri ed il 16% dei lattanti non hanno ricevuto trattamento profilattico. La mediana dell'età dei lattanti arruolati era di 7.4 settimane e la mediana del follow-up fino al 20 giugno 2007 è stata di 40 settimane.
Il trattamento non è stato completato in 14 lattanti dei gruppi con terapia precoce e in 4 lattanti del gruppo con terapia posticipata. Le ragioni sono state: il ritiro del consenso informato in 3 lattanti dei gruppi con terapia precoce e 1 del gruppo a terapia posticipata e la perdita al follow-up per gli altri 14 lattanti. Tra i lattanti del gruppo con terapia posticipata, 83 partecipanti (66%) hanno dovuto iniziare la terapia antiretrovirale in accordo ai criteri descritti precedentemente, il 41% di questi prima delle 26 settimane di vita.

I risultati riportati indicano che l'end point primario, cioè il decesso del paziente, è avvenuto in 10 lattanti su 252 partecipanti (4%) per i gruppi con terapia precoce e in 20 lattanti su 125 partecipanti (16%) nel gruppo con terapia posticipata (HR 0.24; 95% CI, 0.11-0.51; p <0.001). La mortalità media è stata di 5/100 persone/anno nei gruppi con terapia precoce e 21/100 persone/anno nel gruppo a terapia posticipata. La mortalità è stata molto più alta nelle prime 26 settimane dopo la randomizzazione e, poi, si è ridotta in modo simile in tutti i gruppi. Le cause delle morti sono state principalmente infezioni gastrointestinali e polmonari; è stato registrato un caso di insufficienza epatica ed una morte improvvisa. In particolare, in 27 lattanti sui 30 morti totali, il decesso è stato osservato al primo evento clinicamente significativo.
La progressione della malattia è stata osservata in 16 lattanti del gruppo con terapia precoce (6.3%) e in 32 lattanti del gruppo a terapia posticipata (25,6%) (HR 0.25; 95% CI 0.15-0.41; p <0.001). La media della conta dei CD4 ha

dimostrato che a 12 settimane dalla randomizzazione, i gruppi con terapia precoce hanno avuto un aumento del numero dei CD4 (+4.8%) mentre il gruppo con terapia posticipata ha avuto una riduzione del 7.5% (differenza assoluta 12,3%, p <0.001), a 24 settimane la differenza è stata +5.9% versus -5.6% (differenza assoluta 11,5%, p< 0.001); a 40 settimane, dall'inizio della terapia antiretrovirale anche nella maggior parte dei lattanti del gruppo a terapia posticipata la differenza assoluta è scesa al 6.7%.

I dati qui riportati dimostrano che la terapia antiretrovirale iniziata all'eta di 7 settimane riduce la mortalità precoce dal 16% al 4% rispetto ad una terapia antiretrovirale iniziata in accordo con i livelli di CD4 o con la progressione clinica dell'infezione HIV, con una riduzione relativa del 76%.
Gli autori sottolineano che le linee guida correnti raccomandano l'inizio della terapia nei bambini HIV-infetti sulla base della conta dei CD4, un'elevata carica virale o la comparsa di sintomi clinici, mentre non è indicato il trattamento di bambini HIV-infetti con una elevata conta di CD4. I risultati dello studio CHER, invece, evidenziano che una terapia antiretrovirale precoce riduce la mortalità dei lattanti che hanno avuto l'infezione da HIV, nonostante i programmi di prevenzione della trasmissione madre-figlio.

Lo studio CHER dimostra che, nei bambini HIV-infetti, la terapia antivirale iniziata a 7 settimane di vita, indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4, riduce la mortalità precoce dal 16% al 4% rispetto alla terapia antivirale iniziata in accordo alla riduzione dei CD4 o in seguito a progressione della malattia. Questo approccio, associato ad un corretto programma di prevenzione della trasmissione madre-figlio, è fondamentale per il successo della terapia antiretrovirale.

[b](*) CDC: Revised human immunodeficiency virus pediatric classification system: clinical categories.[/b]

[b]Category N[/b]

Not Symptomatic. Children who have no signs or symptoms considered to be the result of HIV infection or who have only one of the conditions listed in category A.

[b]Category A[/b]

Mildly Symptomatic. Children with two or more of the following conditions but none of the conditions listed in categories B and C: Lymphadenopathy (>=0.5 cm at more than two sites; bilateral=one site), Hepatomegaly, Splenomegaly, Dermatitis, Parotitis, Recurrent or persistent upper respiratory infection, sinusitis, or otitis media.

[b]Category B[/b]

Moderately Symptomatic. Children who have symptomatic conditions other than those listed for category A or category C that are attributed to HIV infection. Examples of conditions in clinical category B include but are not limited to the following: Anemia (<8 gm/dL), neutropenia (<1,000/mm3), or thrombocytopenia (<100,000/mm3) persisting >=30 days, Bacterial meningitis, pneumonia, or sepsis (single episode), Candidiasis, oropharyngeal (i.e., thrush) persisting for >2 months in children aged 6 months, Cardiomyopathy, Cytomegalovirus infection with onset before age 1 month, Diarrhea, recurrent or chronic, Hepatitis, Herpes simplex virus (HSV) stomatitis, recurrent (i.e., more than two episodes within 1 year), HSV bronchitis, pneumonitis, or esophagitis with onset before age 1 month, Herpes zoster (i.e., shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome, Leiomyosarcoma, Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) or pulmonary lymphoid hyperplasia complex, Nephropathy, Nocardiosis, Fever lasting 1 month, Toxoplasmosis with onset before age 1 month, Varicella, disseminated

[b]Category C[/b]

Severely Symptomatic Children who have any condition listed in the 1987 surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome, with the exception of LIP (which is a category B condition).

Conflitto di interesse

Diversi autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Dottoressa Sandra Sigala

Riferimento bibliografico

Violari A. et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Eng J Med 2008; 359: 2233-44.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di

Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]