

Pazienti HIV positivi asintomatici: quando iniziare la terapia?

Kitahata A, Gange SJ, Abraham AG et al.

Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival

NEJM 2009; 360: 1815-1826

La scelta del momento ottimale per l'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti HIV positivi asintomatici resta argomento di dibattito anche tredici anni dopo l'introduzione delle terapie antiretrovirali di combinazione ad elevata attività (*combination antiretroviral therapy* o cART). Difficile trarre un bilancio tra i sostanziali benefici sul versante clinico, e soprattutto laboratoristico (virologico ed immunologico), le attese tossicità della terapia e la pressione selettiva esercitata sul virus HIV, che facilita l'emergere di mutazioni e resistenza, restringendo le opzioni terapeutiche future.

Nello scenario attuale, modelli farmaco-economici basati essenzialmente sui costi di tale strategia terapeutica sono stati più volte commentati nelle maniere più disparate, di volta in volta favorevoli a strategie 'interventiste' o ad un più prudente 'differimento' delle terapie antiretrovirali.

I ricercatori dello studio multicentrico NA-ACCORD hanno seguito oltre 17.000 pazienti nel Nord America nel decennio compreso tra il 1996 ed il 2005. I pazienti HIV positivi, asintomatici, e per definizione naïve a qualsiasi anti-retrovirale, sono stati stratificati sulla base dell'assetto immunologico, usando come riferimento la conta dei T-linfociti CD4⁺ (livelli compresi tra 350 e 500 cellule/ μ L sono stati confrontati con valori superiori a 500 cellule/ μ L).

I ricercatori hanno impiegato un end point estremamente robusto (ancorché a lungo termine), quale il rischio relativo di exitus per i soggetti che hanno intrapreso la cART a seconda dei due livelli di linfociti CD4⁺ sopra riportati.

Tra gli oltre 8000 pazienti con CD4⁺ compresi tra 350 e 500 cellule/ μ L, a danno di coloro che hanno fruito di un approccio terapeutico più tardivo, è stato quantificato un incrementato rischio di morte pari al 69% rispetto ai soggetti

in cui la cART è stata iniziata immediatamente (RR 1,69; $p < 0,001$). In un secondo gruppo di oltre 9000 pazienti seguiti in parallelo, con livelli di T-linfociti CD4⁺ addirittura superiori a 500 cellule/ μ L, i soggetti che avevano posticipato la terapia erano gravati da un rischio di morte del 94% (RR 1,94; $p < 0,0001$). In sostanza, secondo questi autori l'inizio precoce della cART ha migliorato in misura estremamente significativa la sopravvivenza, anche considerando soglie di linfociti CD4⁺ relativamente elevate (addirittura superiori a 500 cellule/ μ L). Le attuali raccomandazioni internazionali relative alla somministrazione della cART ne raccomandano invece l'inizio in soggetti asintomatici quando la conta di cellule CD4⁺ scende al di sotto di 350 cellule/ μ L.

I risultati in buona misura sorprendenti offerti all'attenzione dei lettori da Kitahata e dai suoi collaboratori si sono prestati ad una serie pressoché infinita di commenti, in quanto alcuni bias dello studio vanno tenuti in debita considerazione. Tra questi, il fatto che le cause più frequenti di exitus erano rappresentate da eventi non correlati allo sviluppo di AIDS conclamata, il fatto che lo studio non fosse randomizzato e che fosse stato eseguito circa 8 anni fa (epoca in cui la scelta terapeutica era più limitata rispetto a quella odierna), nonché la persistenza di alcune variabili potenzialmente confondenti, che non sono state prese in adeguata considerazione (per esempio, fattori sociali, culturali ed economici dei pazienti, e soprattutto livelli di aderenza alla cART ed eventuali tossicità degli stessi regimi cART). Nonostante le limitazioni sopra esposte, lo studio supporta comunque l'inizio precoce della cART nella maggior parte dei soggetti HIV positivi asintomatici.

Tra gli aspetti secondari sottolineati dagli autori nel loro commento, da segnalare che il trattamento precoce ha più elevate probabilità di ottenere una rapida normalizzazione della conta dei linfociti CD4⁺, una riduzione dei processi pro-infiammatori e di attivazione immunitaria, e che può ridurre il rischio di trasmissione della stessa infezione da HIV.

Roberto Manfredi

Malattie Infettive, Università di Bologna

Policlinico Sant'Orsola, Bologna