

EFFETTO DI POPOLAZIONE DELLE TERAPIE ANTIRETROVIRALI NELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV

*Maria Dorrucci, Patrizio Pezzotti, Barbara Suligoj,
Catia Valdarchi, Giovanni Rezza*

Reparto AIDS e MST

OBIETTIVI

- **Stimare il rischio di AIDS e morte per anno di calendario (<1997: prima dell'HAART*, 1997-1998, 1999-2001)**
- **Valutare l'impatto dell'HAART* sull'andamento temporale dei linfociti CD4 (principale marker immunologico della malattia)**

**HAART (highly active antiretroviral treatment: almeno 3 terapie antiretrovirali)*

ITALIAN SEROCONVERSION STUDY

- **Studio longitudinale nato nel 1987**
- **18 centri clinici Italiani**
- **Criteri di inclusione: un test HIV negativo**
- **Sieroconversione: punto centrale tra i test HIV- e HIV+**
- **Racolta dei dati ogni 6 mesi**

DATI RACCOLTI

All'arruolamento

- **Età, sesso, categoria di esposizione**
- **segni e sintomi durante l'infezione primaria**
- **sierologia HCV e HBV**

Ogni 6 mesi

- **valutazione clinica**
- **cellule linfocitarie, carica virale**
- **terapia antiretrovirale e profilassi**

ANALISI STATISTICA

Tempo fino alla diagnosi di AIDS, tempo fino alla morte

- Tempo zero: sieroconversione da HIV
- curve di Kaplan-Meier “Extended” e Modello dei rischi proporzionali di Cox:
 - l’anno di calendario come variabile temporale
 - età, sesso, categoria di esposizione: variabili fisse
- Modelli di regressione a coefficienti “random”
- Data di troncamento: 30 Giugno 2001

Curve di Kaplan-Meier “extended”: permettono entrate differenziate; consentono così di confrontare periodi di calendario diversi, ad esempio:

je!!!!!!`up!!!!!!`u!!!!boop!!!fwfoup

2117!!!!!!!1!!24/11!!!=2::8!!!!!!!1!!

2117!!!24/11!!24/65!!!≥2::8!!!!!!!2!!

211:!!!!!!!1!!22/:2!!!=2::8!!!!!!!1!!

211:!!!22/:2!!27/:2!!!≥2::8!!!!!!!1

I MODELLI DI REGRESSIONE A COEFFICIENTI “RANDOM” CONSENTONO:

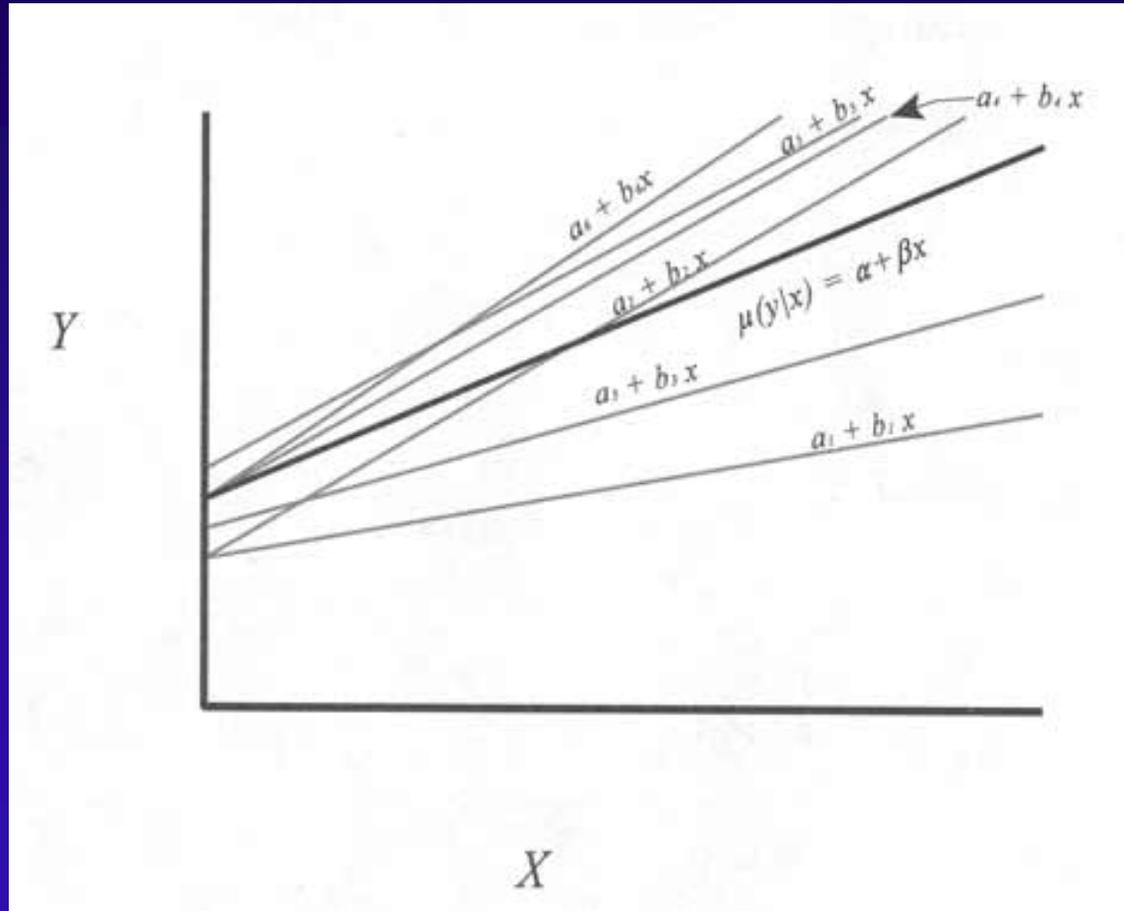
la modellizzazione delle misure ripetute tenendo conto:

- della correlazione entro individuo;
- della diversa numerosità per individuo;

Tecnicamente: una linea di regressione viene stimata per ogni individuo

$$y_{ij} = a_i + b_i (\text{tempo})_{ij} + e_{ij}$$

$$\begin{aligned} y_{ij} &= \text{CD4} \\ i &= 1, 2, \dots, m \\ j &= 1, 2, \dots, n_i \end{aligned}$$



STUDY-POPULATION

Gender	<i>Male</i>	1321	69.6%
	<i>Female</i>	578	30.4%

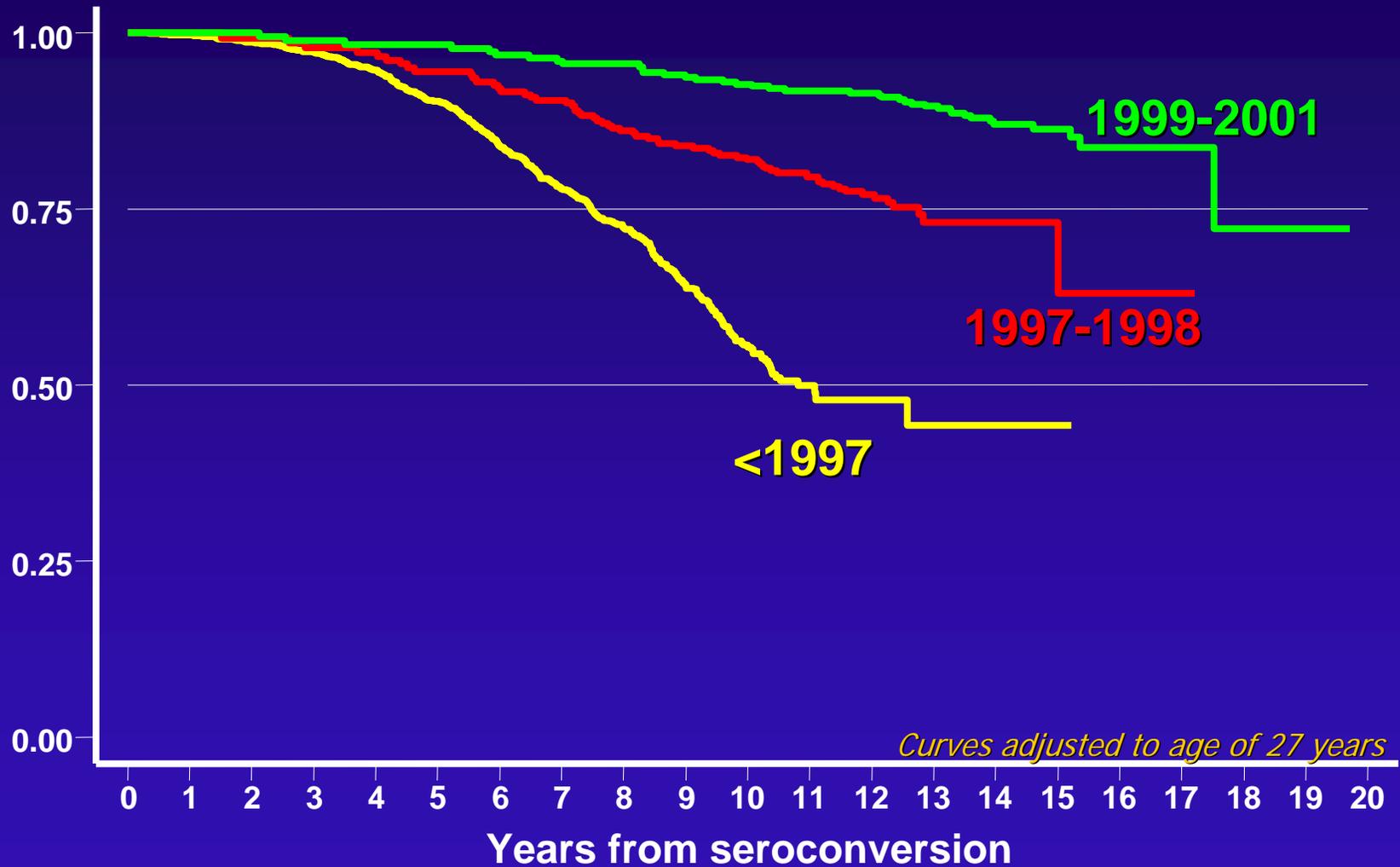
Exposure Category	<i>IDU</i>	1004	52.9%
	<i>MSM</i>	505	26.6%
	<i>Hetero-contact</i>	390	20.5%

Age at SC	<i>Median (range)</i>	27.1	13.5-68.5
------------------	-----------------------	-------------	------------------

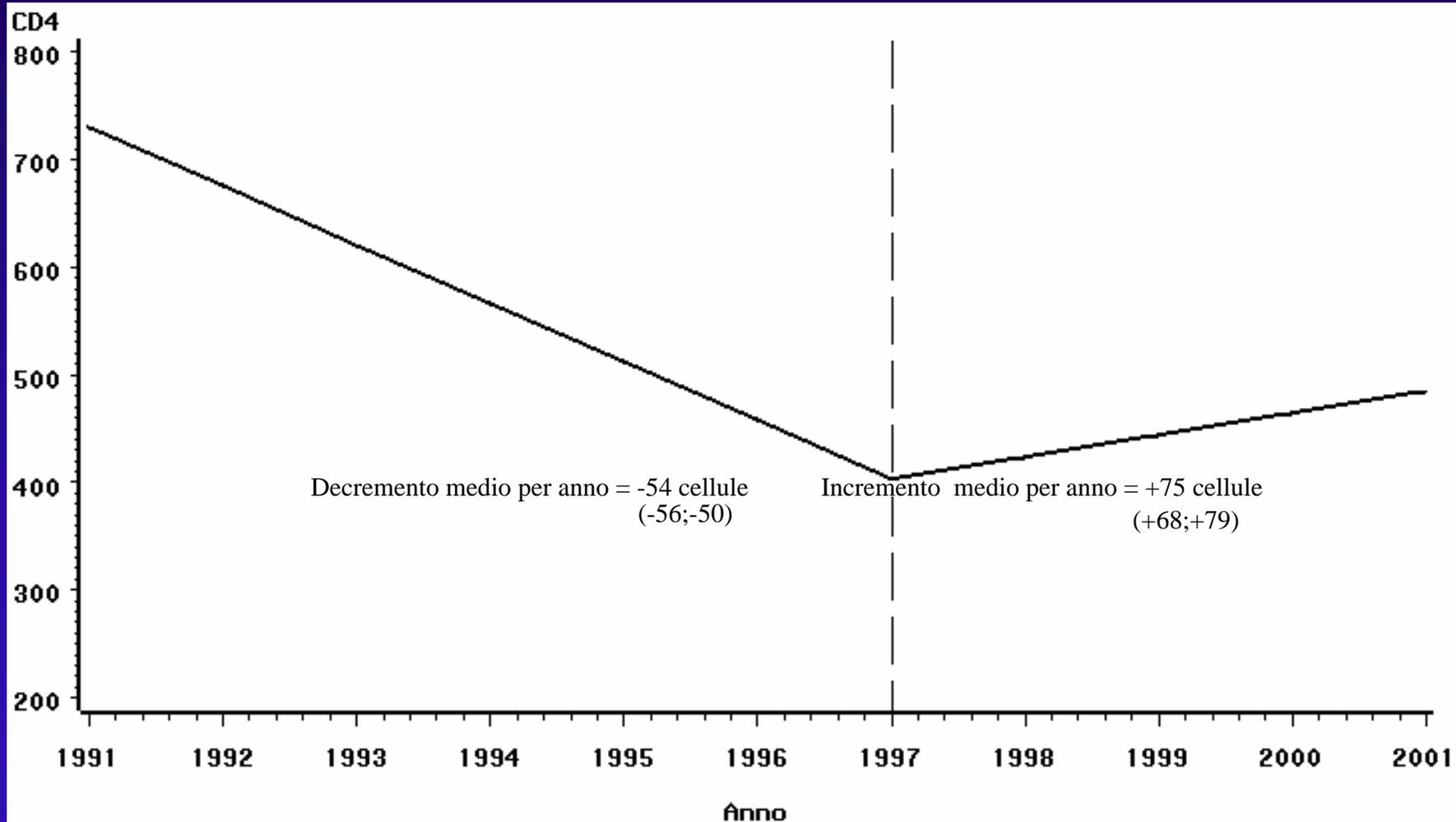
Year of SC	<i><1990</i>	977	51.4%
	<i>1990-1996</i>	749	39.5%
	<i>1997-1998</i>	119	7.3%
	<i>1999-2000</i>	54	2.8%

Total		1899	
--------------	--	-------------	--

SURVIVAL BY CALENDAR PERIOD



ANDAMENTO TEMPORALE DEL CD4: PERIODI PRE- E POST-HAART



ADJUSTED HR BEFORE AND AFTER INTRODUCTION OF HAART

		<1997		≥1997	
		HR	95%CI	HR	95%CI
Gender	<i>Male (ref.)</i>	1.00	-	1.00	-
	<i>Female</i>	0.91	0.70-1.18	0.99	0.61-1.61
Exposure Category	<i>IDU (ref.)</i>	1.00	-	1.00	-
	<i>MSM</i>	0.79	0.57-1.10	0.27	0.12-0.60
	<i>Hetero-contact</i>	1.03	0.64-1.13	0.44	0.22-0.88
Age at SC	<i>(per 10 years)</i>	1.56	1.36-1.78	1.52	1.12-2.06
Year	1997-1998	-	-	1.00	-
	1999-2001	-	-	0.40	0.26-0.63

ADJUSTED HR OF AIDS BY CALENDAR YEAR STRATIFIED BY EXPOSURE CATEGORY

Calendar year	IDU	MSM	Hetero	All
<1997 (ref)	1.00	1.00	1.00	1.00
1997	0.92	0.45	0.09	0.63
1998	0.43	0.14	0.12	0.29
1999	0.40	0.20	0.07	0.30
2000-2001	0.29	0.06	0.05	0.17

Adjusted by age and gender

PER QUALE MOTIVO I TOSSICODIPENDENTI BENEFICIANO MENO DELLE TERAPIE?

- Più del 90% dei tossicodipendenti sono infetti anche con l'HCV e nei coinfeitti vi è un recupero inferiore del CD4
- I tossicodipendenti hanno meno accesso alle terapie più potenti (HAART)
- Minore aderenza (non si hanno dati)
- Mortalità non-AIDS maggiore negli anni più recenti (nessuna evidenza)

CONCLUSIONI

- Il tempo di sopravvivenza e il tempo di incubazione verso l'AIDS tendono ad aumentare (1999-2001 vs 1997-1998: HR=0.4)
- Eterogeneità nell'incremento della sopravvivenza e del tempo verso l'AIDS (di grandezza inferiore nei tossicodipendenti)
- Conferma dell'effetto positivo dell'HAART sullo stato immunitario dei pazienti

Italian Seroconversion Study

CLINICAL CENTRES

Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN): U Tirelli, G Nasti; University of Bari: G Angarano, J Fiore, University of Bologna: V Colangeli; Bolzano Hospital: R Pristerà; University of Brescia: F Castelli, L Tomasoni; San Martino Hospital, Genova: G Mazzeo; Livorno Hospital: M Barbanera; Policlinico di Milano: M Cusini, C Bernardi; San Raffaele Hospital, Milano: A Lazzarin; Sacco Hospital, Milano: S Santambrogio; Piacenza Hospital: F Alberici, A Donisi; Reggio Emilia Hospital: MA Ursitti; Catholic University, Roma: A De Luca; Spallanzani Hospital, Roma: M Zaccarelli; San Gallicano Hospital, Roma: M Giuliani; La Sapienza University, Roma: F Aiuti, M Carlesimo; Umberto di Savoia Hospital, Torino: B Salassa, M Sciandra, A Sinicco

COORDINATING CENTRE

Reparto AIDS e MST, Istituto Superiore di Sanità, Roma

G Rezza (principal investigator), M Dorrucchi, M Ciccozzi, F Farchi, B Suligoj, OB Tchangmena, P Pezzotti, M Zazzara, S Boros