

## INDICATORI PROGNOSTICI PER LO SVILUPPO DELL'AIDS NEI TOSSICODIPENDENTI

Alvaro Munoz (1), David Vlahov (1), Liza Solomon (1), Joseph B. Margolick (1), J. C. Bareta (2), Sylvia Cohn (1), Jacquie Astemborski (1), Kenrad E. Nelson (1)

(1) *The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health - Baltimore*

(2) *State of Maryland, Department of Health and Hygiene - Baltimore*

### INTRODUZIONE

L'identificazione di fattori correlati e verosimilmente responsabili di sviluppo della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) nei soggetti infettati da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) é importante per il chiarimento della patogenesi dell'infezione da HIV, per la gestione clinica, per il disegno di appropriati trials terapeutici e per la valutazione dell'effetto degli interventi sulla storia naturale della malattia. Negli studi di coorte più diffusi viene arruolata una popolazione di HIV-sieropositivi, viene periodicamente valutata una varietà di parametri comportamentali, clinici e laboratoristici e la coorte viene monitorata per l'insorgenza di AIDS. Scopo di questi studi é rispondere al quesito: "Data una costellazione di sintomi clinici e laboratoristici in un soggetto non affetto da AIDS, quali sono i fattori associati con il minor intervallo residuo libero da AIDS?"

Studi condotti in coorti di maschi omosessuali prevalentemente bianchi hanno dimostrato che i predittori più importanti per lo sviluppo di AIDS sono il livello di cellule CD4+ e i livelli serici di neopterin o  $\beta$ 2-microglobulina. Meno rilevanti sono i livelli serici di IgA, antigene HIV p24, recettori per l'interleuchina 2, emoglobina e piastrine, come pure elevata presenza di determinati comportamenti a rischio (1-3).

Non é chiaro se i modelli definiti su coorti di maschi omosessuali bianchi siano applicabili a coorti di tossicodipendenti (intravenous drug users - IVDU), donne o popolazioni non bianche. Dati preliminari sul comportamento di markers serici di progressione suggeriscono variazioni indipendenti dalla razza (4). Un altro studio suggerisce come il tasso di diminuzione dei CD4+ possa costituire una variabile indipendente in relazione alla frequenza di iniezioni endovenose di farmaci illegali (5). Questi ed altri dati (6,7) sottolineano la necessità di studi specifici in popolazioni diverse dai maschi omosessuali, per identificare indicatori prognostici per lo sviluppo di AIDS in queste e altre popolazioni.

### *Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

In uno studio prospettico su 554 soggetti IVDU HIV-sieropositivi, arruolati per uno studio a coorte tra il 1988 e l'inizio del 1989, abbiamo valutato il rapporto tra parametri demografici, laboratoristici e l'utilizzo di droghe separatamente e in combinazione. Lo studio è stato proseguito con monitoraggio clinico e laboratoristico per almeno due anni, per identificare fattori di rischio e markers per lo sviluppo di AIDS.

## **METODI**

### **Soggetti**

I metodi per l'organizzazione, il reclutamento dei pazienti e la raccolta di dati sono stati descritti in dettaglio altrove (8). Tra febbraio 1988 e marzo 1989 sono stati arruolati 2.921 IVDU per uno studio sulla storia naturale dell'infezione da HIV-1. I soggetti sono stati reclutati tramite "passaparola" da varie agenzie per i servizi sociali, inclusi i centri per i tossicomani, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse del Baltimore City Health Department, i servizi d'emergenza, gli uffici statali per l'affidamento e la libertà vigilata, le cliniche universitarie per l'HIV/AIDS, le strutture per i senzatetto e la branca esterna di un programma di prevenzione dell'AIDS di un gruppo educativo della comunità locale. I partecipanti allo studio, inoltre, sono stati incoraggiati a presentare amici con caratteristiche idonee. I criteri di inclusione comprendevano un'età minima di 18 anni, un'anamnesi positiva per l'impiego intravenoso di droghe negli ultimi 10 anni, l'assenza di patologie tipiche dell'AIDS. Lo studio e le procedure di consenso sono stati esaminati ed approvati dall'Institutional Review Board del John Hopkins School of Hygiene and Public Health.

Per stabilire una coorte di riferimento per un follow-up clinico ed immunologico dettagliato l'obiettivo era di arruolare circa 800 IVDU, dei quali 80% sieropositivi e 20% sieronegativi. Tutti gli IVDU sieropositivi per HIV sono stati inseriti nel gruppo. In generale, ogni cinque sieropositivi arruolati, il primo sieronegativo a ripresentarsi per l'esito degli accertamenti sierologici è stato invitato a far parte del follow-up clinico-immunologico. Gli individui disposti a partecipare allo studio (630 sieropositivi, 160 sieronegativi) hanno acconsentito a ripresentarsi a intervalli di sei mesi per un colloquio, esame obiettivo e prelievo ematico. È stato ottenuto un consenso a parte per la divulgazione di informazioni mediche.

### **Raccolta di dati**

Il colloquio di partenza è stato mirato per ottenere informazioni su uso di droghe per via endovenosa nei 6 mesi precedenti l'arruolamento (uso "corrente" di droghe), e la presenza o assenza di diversi sintomi nei 6 mesi precedenti il colloquio. Tali sintomi com-

prendevano: astenia, perdita di peso superiore ai 5 Kg in assenza di dieta, candidosi del cavo orale, dispnea da sforzo e diarrea di durata superiore alle 2 settimane. Dato il riscontro pressochè costante negli studi pilota di linfadenopatia, febbre e sudorazione notturna, da noi considerato in relazione all'iniezione endovenosa di droghe, questi sintomi non sono stati inclusi nel questionario finale. Nessuno dei partecipanti ha riferito uso di azidotimidina (AZT) o pentamidina alla partenza dello studio. La variabile ricercata (comparsa di AIDS) è stata diagnosticata secondo i criteri del 1987 del Center for Disease Control (9), basandosi sulla revisione delle registrazioni cliniche fino al gennaio 1991.

### **Dati laboratoristici**

Gli anticorpi anti HIV sono stati identificati per mezzo di tesi ELISA commerciali (Genetic Systems, Seattle, WA, USA), con conferma dei dati ELISA positivi mediante Western Blot (DuPont, Wilmington, DE, USA). Per la valutazione delle sottopopolazioni cellulari T sono stati testati con anticorpi monoclonali campioni di sangue intero eparinato, utilizzando la metodica a sangue intero di Hoffman et al. (10), modificata da Giorgi et al. (11), e le percentuali di cellule T CD3+, CD4+ e CD8+ sono state determinate con citofluorimetro. Confrontando queste percentuali con una conta cellulare ematica completa e differenziale abbiamo determinato il conteggio delle sottopopolazioni cellulari T. Anche i valori di emoglobina e la conta delle piastre sono stati stabiliti su campioni di sangue intero (Smith-Kline). I livelli serici di  $\beta$ 2-microglobulina e di neopterin sono stati misurati con dosaggio radioimmunologico (Pharmacia, Uppsala, Svezia e NeopterinRIAid, Henning, Berlino, Germania rispettivamente). Il dosaggio IgA è stato condotto con FIAT StiQ (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD, USA) ricoperto da immunosorbenti per legare le IgA, successivamente immerso in immunoglobuline di capra antiumane specifiche per IgA marcate con isotiocianato di fluoresceina; è stata poi misurata la fluorescenza dell'anticorpo legato. I livelli bassi di IgA sono stati interpolati da una curva standard.

### **Analisi statistiche**

Per descrivere la distribuzione delle variabili misurate all'inizio dello studio abbiamo considerato i terzili e la mediana per le variabili continue e le percentuali per tipo di cellula per le variabili di categoria. Il dato privilegiato è stato il tempo intercorso tra l'arruolamento nello studio e la comparsa di AIDS, nei pazienti in cui è stato diagnosticato. Il primo step dell'analisi comprendeva la rappresentazione grafica delle curve di Kaplan-Maier relative alle categorie delle variabili di interesse (12). Sono state ottenute curve di Kaplan-Maier per ognuna delle quattro categorie definite da cutpoints al 33esimo, 50esimo e 67esimo percentile di ciascuna variabile continua. Categorie con prognosi simili sono state combinate tra loro. A parte il conteggio delle cellule CD4+, raggruppato in tre

### *Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

classi ( $<200$ ,  $201-500$  e  $>500$  cellule/mm<sup>3</sup>), tutte le altre variabili sono state ridotte a due classi con cutpoint ad uno dei tre percentili indicati sopra. Dato che il livello di cellule CD4+ si è dimostrato essere un forte predittore di AIDS, abbiamo testato la significatività di altre variabili eseguendo un fitting di modelli di rischio proporzionali bivariati, includendo il conteggio delle CD4+ e la variabile in esame (12). Le variabili che hanno dimostrato significatività statistica ( $p < 0.05$ ) sono state congiuntamente inserite in un modello multivariato, mentre quelle prive di significatività sono state escluse, costruendo così il modello finale multivariato. Dopo aver identificato le principali variabili efficaci, abbiamo eseguito un test per le interazioni (ad es. l'effetto dei sintomi clinici varia a seconda dei livelli di cellule CD4+ ?). L'entità delle associazioni è stata quantificata in base alle stime di probabilità relativa (cioè l'antilogaritmo dei coefficienti della regressione di Cox) e l'associato intervallo di confidenza del 95%. Il rischio ad un tempo "t" può essere interpretato come la possibilità di sviluppare AIDS in tempi brevi dopo il tempo "t", nel soggetto esente da AIDS fino a quel tempo. La probabilità relativa è semplicemente il rapporto dei rischi di due gruppi di individui descritti da differenti costellazioni di indicatori prognostici. Per scopi interpretativi, il concetto di probabilità relativa è analogo al più comunemente impiegato di rischio relativo.

## **RISULTATI**

Dei 630 IVDU sieropositivi per HIV arruolati nel follow-up, 590 hanno firmato un modulo di assenso per identificare e confermare le diagnosi di AIDS. Le caratteristiche demografiche, laboratoristiche e cliniche dei 590 sieropositivi e dei 160 sieronegativi all'inizio dello studio sono riportate in tabella 1. Età, sesso ed anamnesi relativa all'impiego abituale di droghe risultavano simili, sebbene ci fosse un maggior numero di appartenenti alla razza nera tra i sieropositivi rispetto ai sieronegativi. I soggetti che riferivano almeno due sintomi sono risultati più frequenti tra i sieropositivi che non tra i sieronegativi. La distribuzione (definita dai valori della media e dei terzili) del numero delle cellule CD4+/mm<sup>3</sup> era più bassa nei sieropositivi (media = 508/mm<sup>3</sup>) che nei sieronegativi (media = 1040/mm<sup>3</sup>), come pure il numero di piastrine, ma i livelli di emoglobina erano simili. Peraltro i livelli serici di neopterina,  $\beta$ 2-microglobulina e IgA erano più elevati nei sieropositivi che nei sieronegativi.

Dei 590 soggetti sieropositivi, sei erano già stati diagnosticati come affetti da AIDS prima di essere inseriti nel protocollo, 30 si sono presentati solo per la valutazione iniziale e in 10 non erano stati valutati i livelli di CD4+ all'inizio; questi 46 sono stati eliminati dalle successive analisi. Nei restanti 544 soggetti sieropositivi, sono stati identificati 41 casi di AIDS al 1 gennaio 1991. Negli individui nei quali non si è identificato lo sviluppo dell'AIDS sono stati scartati (essendo considerati esenti da AIDS) al momento

**Tabella 1: Caratteristiche demografiche, laboratoristiche e cliniche degli IVDU all'inizio dello studio, divisi per stato sierologico**

Caratteristiche		HIV +	HIV -
età mediana (anni)		34	35
razza nera (%)		97	88
Sesso femminile (%)		21	23
attualmente consumatori * (%)		93	90
n. sintomi ** (%)	0	52,3	58,4
	1	28,9	28,6
	≥ 2	18,8	13,0
percentili CD4+ (/mm3)	33°	389	847
	50°	508	1040
	67°	618	1215
percentili Hb (g/dl)	33°	13,3	13,2
	50°	14,0	14,1
	67°	14,7	14,8
percentili piastrine (x10 <sup>3</sup> /mm3)	33°	207	229
	50°	242	269
	67°	277	297
percentili neopterina (nmol/L)	33°	7,3	3,9
	50°	9,5	5,2
	67°	11,7	6,4
percentili β2-microglob. (μg/L)	33°	2,7	1,8
	50°	3,0	2,0
	67°	3,4	2,2
percentili IgA (mg/dl)	33°	254	226
	50°	338	295
	67°	430	380

\* utilizzo di droga EV nell'ultimo anno

\*\* sintomi clinici considerati: candidosi orale, astenia, diarrea cronica, dimagrimento, dispnea

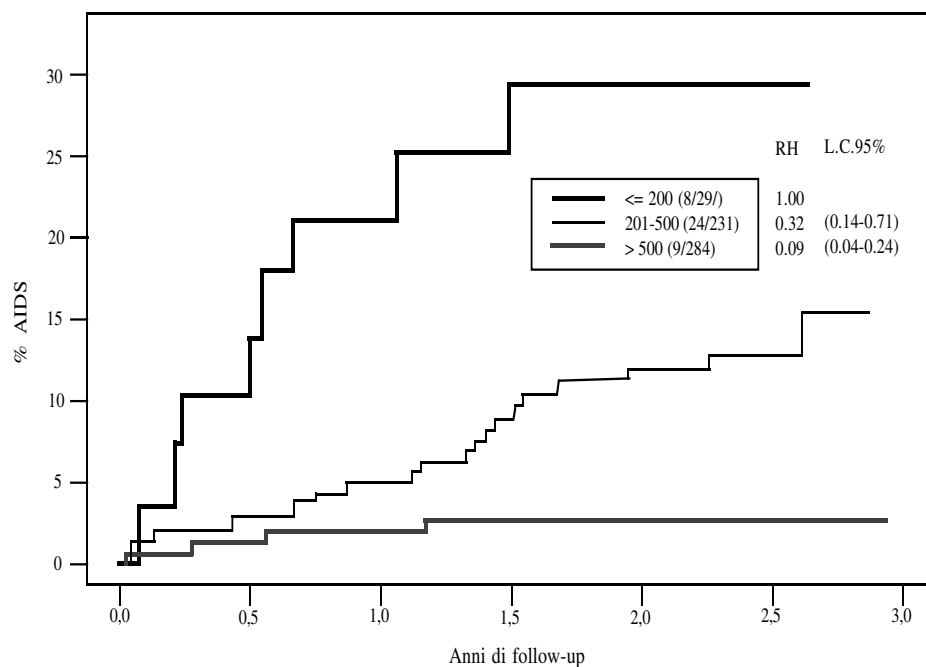
### *Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

dell'analisi (1 gennaio 1991) o al momento del decesso (n = 13).

Solo uno dei 13 decessi si è verificato per un'infezione (meningite acuta) toricamente classificabile come infezioni opportunistiche HIV-correlate. I 41 casi di AIDS su 544 soggetti sieroprevalenti monitorati per due anni equivalgono ad un'incidenza annuale approssimativa del 4%. I 41 soggetti con diagnosi di AIDS si presentavano con un totale di 48 patologie di esordio: 18 polmoniti da *Pneumocystis Carinii*, 9 candidosi (otto esofagee e una polmonare), 9 sindromi da deperimento HIV-correlate, 4 criptococcosi, 3 infezioni da *Mycobacterium Avium* intracellulare, 2 demenze AIDS, 1 tubercolosi, 1 istoplasmosi e 1 sepsi da *Salmonella*.

La figura 1 mostra la curva di probabilità relativa, secondo Kaplan-Maier, per l'insorgenza di AIDS in base ai valori iniziali di CD4+ nei 544 IVDU. Soggetti con livelli di cellule CD4+ compresi tra 201 e 500/mm<sup>3</sup> avevano una probabilità pari al 32% (intervallo di confidenza del 95% = 14-71%) della probabilità di individui con CD4+ inferiori a 200 cellule/mm<sup>3</sup>. Per comparazione, soggetti con una conta cellulare di CD4+ superiore a 500/mm<sup>3</sup> avevano una probabilità solamente del 9% (intervallo di confidenza del 95% = 4-24%) di quella di soggetti con una conta CD4+ di 200 cellule/mm<sup>3</sup> o meno. Da-

**Figura 1: Incidenza cumulativa di AIDS in IVDU sieropositivi in base al numero di CD4+ all'inizio del follow-up**



ta la forte associazione tra CD4+ e progressione verso l'AIDS, abbiamo valutato il contributo indipendente di parametri demografici, clinici e laboratoristici, esaminati uno alla volta, utilizzando una regressione di Cox con due covariate indipendenti. L'età alla valutazione di partenza non è risultata significativamente associata con una progressione verso l'AIDS, e non si è evidenziata una tendenza per età (tabella 2). La probabilità relativa è risultata più elevata per le femmine che per i maschi, ma la correlazione ha una significatività ai limiti ( $p = 0.085$ ). Essere un effettivo utilizzatore di droghe al momento dell'analisi non ha significativamente influenzato la progressione verso l'AIDS. Il rischio

**Tabella 2: Probabilità relative per lo sviluppo di AIDS**

Caratteristiche		Probabilità Relativa	Intervallo di confidenza (95%)	p
età (anni)	> 37	0,72	(0,31-1,67)	0.528
	31-37	1,13	(0,56-2,28)	
	< 31	1,00	-	
sesso	femminile	1,77	(0,93-3,37)	0.085
	maschile	1,00	-	
consumo attuale	si	0,80	(0,28-2,24)	0.665
	no	1,00	-	
n. sintomi clinici *	$\geq 2$	3,20	(1,72-5,96)	< 0.001
	0-1	1,00	-	
emoglobina (g/dl)	$\leq 14$	2,15	(1,11-4,16)	0.023
	> 14	1,00	-	
piastrine ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	$\leq 242$	1,09	(0,59-2,03)	0.782
	> 242	1,00	-	
neopterina (nmol/L)	> 11,7	2,00	(1,06-3,75)	0.032
	$\leq 11,7$	1,00	-	
$\beta 2$ -microglob. ( $\mu\text{g/L}$ )	> 3,4	1,54	(0,82-2,88)	0.179
	$\leq 3,4$	1,00	-	
IgA (mg/dl)	> 254	2,40	(1,01-5,76)	0.050
	$\leq 254$	1,00	-	

Rischi relativi di sviluppo di AIDS dopo aggiustamento per la conta delle DCD4+

\* sintomi clinici considerati: candidosi orale, astenia, diarrea cronica, dimagrimento, dispnea

### *Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

di AIDS è risultato tre volte superiore in soggetti con due o più sintomi di presentazione rispetto a quelli con meno di due sintomi.

Usando la medesima procedura di aggiustamento in base al livello di CD4+, l'associazione con altri parametri laboratoristici di sviluppo dell'AIDS è risultata come segue: livelli di emoglobina < 14 g/dl appaiono significativamente associati a progressione verso l'AIDS ( $p = 0.023$ ). Peraltro la conta delle piastrine non risultata in grado di discriminare una situazione stabile da una progressione verso l'AIDS. La probabilità relativa per un livello serico di neopterina > 11.7 nmol/ml (terzile superiore nella distribuzione della popolazione) appare associata in modo significativo alla progressione verso l'AIDS ( $p = 0.032$ ). La  $\beta_2$ -microglobulina non è associata significativamente con progressione verso l'AIDS ( $p = 0.179$ ), ed il livello di IgA presenta significatività ai limiti ( $p = 0.050$ ).

Allo scopo di sviluppare un modello razionalmente economico in grado di contemplare tutte le variabili rilevanti è stato costruito un modello di probabilità proporzionale capace di incorporare le variabili con associazioni a valori "p" inferiori o uguali a 0.05 (tabella 2). Né le IgA plasmatiche né l'emoglobina hanno dimostrato correlazioni significative e sono state quindi eliminate dal modello finale. La tabella 3 presenta la probabilità relativa stimata sul modello finale, che prende in considerazione CD4+, numero dei sintomi e neopterina serica. La probabilità relativa di sviluppo di AIDS per livelli di CD4+ pari a 201-500 cellule/mm<sup>3</sup> ed oltre 500 cellule/mm<sup>3</sup> in rapporto a conte cellulari CD4+ inferiori a 200 cellule/mm<sup>3</sup> è risultata rispettivamente di 0.41 e 0.13. L'essere portatori di due o più sintomi è risultato comportare una probabilità almeno tre volte superiore rispetto all'avere uno o nessun sintomo; i livelli di neopterina >11.7 appaiono asso-

**Tabella 3: Modello di probabilità proporzionale per lo sviluppo di AIDS**

Variabile		Probabilità relativa	Intervallo di confidenza (95%)
CD4+/mm <sup>3</sup>	< 200	1,00	-
	200-500	0,41	(0,18-0,93)
	> 500	0,13	(0,05-0,35)
n. sintomi clinici *	≥ 2	2,93	(1,56-5,52)
	0-1	1,00	-
neopterina (nmol/L)	> 11,7	1,96	(1,04-3,70)
	≤ 11,7	1,00	-

\* sintomi clinici considerati: candidosi orale, astenia, diarrea cronica, dimagrimento, dispnea



ciati con una probabilità per sviluppo di AIDS doppia rispetto ai livelli <11.7.

Rapporti di interazione aggiunti al modello finale non si sono rivelati statisticamente significativi. E' stata comunque osservata una tendenza interessante (tabella 4). La probabilità relativa di progressione verso l'AIDS per la presenza di almeno due sintomi clinici, comparata con uno o nessun sintomo, aumenta da 1.5 nei soggetti con livelli cellulari CD4+/mm<sup>3</sup> <200 a 2.7 e 6.4 rispettivamente per soggetti con 201-500 cellule/mm<sup>3</sup> e >500 cellule/mm<sup>3</sup>. L'intervallo di confidenza per popolazioni CD4+ <200 cellule/mm<sup>3</sup> comprende 1.0, indicando l'assenza di contributo significativo da parte dei sintomi clinici per livelli così avanzati di immunosoppressione. Comunque, nei soggetti con livelli CD4+ più elevati, dove l'incidenza di AIDS è più bassa, la presenza di almeno due sintomi clinici è risultata comportare una significativa probabilità relativa per la comparsa di AIDS, e l'associazione è più marcata per livelli superiori di CD4+.

**Tabella 4: Relazione fra 2 o più sintomi clinici e i livelli di CD4+ (corretto per i livelli di neopterin)**

CD4+ /mm <sup>3</sup>	n. sintomi clinici *	Probabilità relativa	Intervallo di confidenza (95%)
≤ 200	≥ 2	1,47	(0,35-6,19)
	0-1	1,00	-
200-500	≥ 2	2,74	(1,18-6,33)
	0-1	1,00	-
> 500	≥ 2	6,40	(1,72-23,86)
	0-1	1,00	-

\* sintomi clinici considerati: candidosi orale, astenia, diarrea cronica, dimagrimento, dispnea

## DISCUSSIONE

L'analisi presentata qui è basata sullo studio di dati desunti da una coorte di IVDU. Le coorti di sieropositivi presentano una limitazione per quanto riguarda la determinazione del tempo trascorso dalla sieroconversione all'AIDS, e un'analisi che cerchi di determinare indicatori prognostici dovrebbe prendere in esame la durata dell'infezione (13). In

questo articolo abbiamo incluso la conta delle cellule CD4+ in tutte le analisi come surrogato della durata di infezione.

Precedenti studi segnalavano presentazioni cliniche differenti e minor sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS negli IVDU rispetto ai maschi omosessuali (14,15). Questo ha condotto ad ipotizzare una diversa storia naturale dell'infezione da HIV nelle diverse popolazioni a rischio. Sebbene queste ipotesi siano state proposte con cautela per la scarsa quantità di informazioni disponibili, solo recentemente sono stati ottenuti dati provenienti da studi prospettici su larga scala in soggetti IVDU (16,17).

Nel complesso, il tasso di progressione verso l'AIDS qui riportato, non risulta eccedere le stime riportate in coorti di soggetti con altri comportamenti a rischio. Il tasso di progressione medio verso l'AIDS tra maschi omosessuali HIV-positivi nel Multicenter AIDS Cohort Study era di 4% e 8% a 2 e 4 anni dalla sieroconversione (18), in confronto al 4% qui riportato. Si segnala come i nostri dati siano confrontabili con i tassi di progressione osservati tra IVDU nel Bronx, New York e in Italia (16,17,19), ma in contrasto con una precedente osservazione, basata su un campione di New York relativamente piccolo, che aveva dimostrato un'incidenza complessiva del 25% in tre anni (20). Rimane da studiare se le apparenti differenze nel tasso di AIDS negli IVDU, comparati con maschi omosessuali, sia dovuto ad una valutazione meno completa della casistica, ad un ritardo più prolungato nella ricerca di aiuto medico e successiva refertazione o ad una più alta morbilità e mortalità per diagnosi non-AIDS (21).

Pur considerando queste cautele, sembra che la progressione da infezione da HIV non sia più rapida negli IVDU rispetto ad altre popolazioni infettate da HIV. Questa conclusione è ulteriormente supportata dalla nostra osservazione che il declino del conteggio delle cellule CD4+ non è più rapido negli IVDU che nei maschi omosessuali (7). Dato che né il tasso di progressione verso l'AIDS, inteso come la comparsa di condizioni cliniche specifiche, (piuttosto che come un conteggio di cellule CD4+ al di sotto di una determinata soglia), né il declino nel conteggio delle cellule CD4+ sono più rapidi negli IVDU, ci si può attendere che il tempo per raggiungere un conteggio al di sotto di un certo valore non sia pure più rapido. Se la definizione di AIDS venisse modificata in modo da comprendere una conta di cellule CD4+ al di sotto delle 200 cellule/mm<sup>3</sup>, la diagnosi di AIDS verrebbe posta più precocemente in entrambi i gruppi a rischio, ma non ci si dovrebbe attendere un cambiamento nei rapporti tra i gruppi.

I reperti principali di questo studio prospettico su IVDU sieropositivi consistono nel fatto che il livello di cellule CD4+, livelli serici elevati di neopterina e la presenza di almeno due sintomi clinici alla valutazione di partenza sono risultati tutti predittori indipendenti per lo sviluppo di AIDS entro due anni. Sebbene si sia dimostrato che la  $\beta$ 2-microglobulina è elevata nelle infezioni da HIV, e sia stata fortemente correlata con il rischio di progressione verso l'AIDS nei maschi omosessuali (1), non ha contribuito in modo significativo al modello sviluppato per gli IVDU. Un recente studio di Davenney et al.

(6) ha fatto osservare che i livelli di  $\beta 2$ -microglobulina sono associati con la frequenza di iniezione di droghe indipendentemente dalle infezioni da HIV, suggerendo che i fattori associati con l'uso endovenoso di droghe potrebbero confondere l'associazione tra infezioni da HIV e livelli di  $\beta 2$ -microglobulina.

Merita un commento il ruolo dei sintomi clinici negli IVDU. Molti segni e sintomi correlati ad HIV riportati in maschi omosessuali, come febbre, sudorazione notturna e linfadenopatia, possono essere correlati all'uso endovenoso di droghe e quindi di limitato valore prognostico in questa popolazione. A differenza degli studi su coorti di omosessuali dove la presenza di almeno un sintomo ha potere predittivo, negli IVDU è richiesta la presenza di almeno due sintomi. La mancanza di significatività di un singolo sintomo può essere dovuta, in parte, alla non-specificità di alcuni dei sintomi (ad es, l'astenia) per le infezioni da HIV in soggetti IVDU. Il proseguimento del monitoraggio clinico in questa coorte fornirà dati aggiuntivi per determinare il valore predittivo di ciascun sintomo. Sebbene l'interazione tra sintomi clinici e livelli di CD4+ non sia risultata statisticamente significativa, è stata osservata una tendenza interessante secondo la quale, prima dello sviluppo di grave immunosoppressione, la presenza di due o più sintomi clinici è fortemente correlata con lo sviluppo di AIDS. Rimane aperta la questione se questa tendenza indichi i sintomi clinici come una misura della disfunzione delle cellule CD4+ o sia una compensazione per errori di misura intrinseci alla conta delle cellule CD4+.

Diversi altri markers prognostici non sono risultati significativi in questo studio sugli IVDU. Sebbene studi condotti sia su emofilici che su IVDU abbiano notato una associazione tra età superiore ai 40 anni e prognosi (22-24) nessun effetto dell'età è stato notato da noi. Dato che le coorti in prevalenza non consentono di definire la precisa comparsa dell'infezione, il rischio atteso per età, ma non osservato qui, potrebbe semplicemente riflettere differenze di età, all'acquisizione dell'infezione, tra i vari studi.

Attualmente, studi comparativi di progressione verso AIDS in maschi e femmine sono sporadici. Noi abbiamo notato un rischio per AIDS superiore nelle femmine rispetto ai maschi, sebbene il livello di significatività statistica sia ai limiti. Dato che la maggior parte degli studi pubblicati concentra l'attenzione sui maschi, i tassi relativi di progressione a seconda del sesso non sono chiaramente definiti e necessitano di ulteriori ricerche.

Non abbiamo notato significative associazioni tra la progressione verso l'AIDS e l'uso attivo di droghe per via iniettiva al momento della valutazione. La direzione dell'associazione è risultata inversa, in quanto la probabilità relativa per l'uso attuale di droghe sulla progressione verso l'AIDS era di 0.80. Comunque, quest'analisi crociata del comportamento alle condizioni di esordio potrebbe semplicemente riflettere il fatto che i sieropositivi hanno probabilmente ridotto l'uso di iniezioni allo sviluppo della malattia.

In definitiva, sebbene questi dati indichino analogie della storia naturale delle infe-

### *Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

zioni da HIV negli IVDU rispetto ai maschi omosessuali, sono state notate alcune importanti differenze. Questi dati suggeriscono che gli IVDU a maggior rischio sono quelli con basse CD4+, alti livelli di neopterina e/o la presenza di due o più sintomi clinici correlati a HIV. Le variabili identificate come più valide dal punto di vista prognostico indicano la necessità di monitorare sia lo stato clinico che i markers di laboratorio negli individui infettati dall' HIV.

### **Ringraziamenti**

*Si ringrazia: Raven Press LTD (1185 Avenue of Americas NY, USA) per la concessione alla traduzione*

*Traduzione ed adattamento del testo inglese a cura di Silvia Lupi.*

## Bibliografia

1. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, Giorgi JV. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*; 332:166-72, 1990.
2. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med*; 316:61-6, 1987.
3. Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS*; 3:55-61, 1989.
4. Chaisson RE, Fuchs E, Stanton DL, Quinn TC, Hendricksen C, Bartlett JG, Farzadegan H. Racial heterogeneity of HIV antigenemia in people with HIV infection. *AIDS*; 5:177-80; 1991.
5. Des Jarlais DC, Friedman SR, Marmor M et al. Development of AIDS, HIV seroconversion, and potential co-factors for T4 cell loss in a cohort of intravenous drug users. *AIDS*; 1:105-11; 1987.
6. Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Friedland G. Baseline health status of intravenous drug users with and without HIV infection (Abstract F.B. 430). VI International Conference on AIDS. San Francisco, California; 185; June 22, 1990.
7. Margolick JB, Munoz A, Vlahov D et al. Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection. *JAMA* 1992 (in press).
8. Vlahov D, Anthony JC, Munoz A et al. The ALIVE Study: a longitudinal study of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among intravenous drug users: description of methods. In: Hartsock PI, Genser SG, eds. *Longitudinal studies of HIV infection in intravenous drug users*. NIDA Research Monograph, Rockville, Maryland, 109:75-100; 1991.
9. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance: case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*; 36:(suppl 3)53; 1987.
10. Hoffman RA, Kung PC, Hansen WP et al. Simple and rapid measurement of human T-lymphocytes and their subclasses in peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci USA*; 77:4914-17; 1980.
11. Giorgi JV, Cheng HL, Margolick JB et al. Quality control in the flow cytometric measurement of T-lymphocyte subsets: the multicenter AIDS cohort experience. *Clin Immunol Immunopathol*; 55:173-86; 1990.
12. Miller RG, Gong G, Munoz A. *Survival analysis*. New York: Wiley, 1981.
13. Brookmeyer R, Gail MH. Biases in prevalent cohorts. *Biometrics*; 43:739-49; 1987.
14. Marmor M, Des Jarlais DC, Friedman SR, Lyden M, El-Sadr W. The epidemic of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and suggestions for its control in drug users. *J Subst Abuse Treat*; 1:237-47; 1984.
15. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome: experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med*; 317:1297-302; 1987.
16. Selwyn PA, Hartel D, Schoenbaum EE, Davenny K, Budnar N, Klein RS, Friedland GH. Rates and predictors of pregression to HIV disease and AIDS in a cohort of intravenous drug users, 1985-1990. (Abstract F.C.111) VI International Conference on AIDS. San Francisco, California; 42; June 22, 1990.
17. Rezza G, Lazzarin A, Angarano G et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease pregression in a cohort of seroconverters. *AIDS*; 3:87-90; 1989.
18. Munoz A, Wang M-C, Bass S, Taylor JMG, Kingley LA, Chmiel JS, Polk BF. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. *Am J Epidemiol*; 130:530-9; 1989.
19. Montella F, Di Sora F, Recchia O, Ruberto A, Preite PA. The natural history of the HIV infection in HIV-seropositive intravenous drug users (IVDUs). (Abstract W.C. 3354) VII International Conference on AIDS, Florence, Italy; 384; June 19, 1991.

*Indicatori prognostici per lo sviluppo dell'AIDS nei tossicodipendenti*

20. Goedert JJ, Biggar RJ, Weiss SH et al. Three year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III infected risk group members. *Science*; 231:992-5; 1986.
21. Stoneburner RL, Des Jarlais DC, Benezra D et al. A larger spectrum of severe HIV-1 related disease in intravenous drug users in New York City. *Science*; 242:916-9; 1988.
22. Goedert JJ, Kessler C, Aledort LM et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med*; 321:1141-8; 1989.
23. Ragni MV, Kingsley LA. Cumulative risk for AIDS and other HIV outcomes in a cohort of hemophiliacs in Western Pennsylvania. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 3:708-13; 1990.
24. Robertson JR, Skidmore CA, Roberts JJK, Elton RA. pregression to AIDS in intravenous drug users: cofactors and survival. (Abstract Th.C. 649) VI International Conference on AIDS, San Francisco, California: 287; june 21, 1990.