

Impatto del fumo di sigaretta sulla mortalità a 10 anni in una coorte di pazienti con infezione da HIV.

The impact of smoking habit on mortality in ten years of follow-up.
A study cohort on HIV-infected patients.

Giuseppe Vittorio De Socio

Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; Italy.

Riassunto

L'abitudine al fumo di sigaretta, è un fattore di rischio maggiore molto diffuso tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%. L'obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare la mortalità globale in una coorte di soggetti HIV-infetti distinti in fumatori e non fumatori.

Studio longitudinale di coorte. La mortalità globale è stata valutata, presso l'ambulatorio di malattie infettive di Perugia, in 369 pazienti HIV-positivi arruolati nel 2004, che sono stati seguiti per un tempo mediano di 10.0 anni (intervallo 1-10). Gli eventi "morte" sono stati classificati in 5 gruppi: malattia epatica, Neoplasie, AIDS, malattie cardiovascolari, altro. L'analisi di sopravvivenza è stata fatta con il modello di Cox.

Su 3097 anni persona di follow-up, abbiamo osservato un totale di 62 decessi. La mortalità globale è stata pari a 20/1000 anni persona di follow-up. Le cause di morte sono risultate come segue: per malattia epatica (18), per neoplasie (14), per AIDS (11); per causa cardiovascolare (9) e altre (10). La mortalità con il modello di Cox è risultata significativamente più alta nei fumatori rispetto ai non fumatori HIV-infetti ($p=0,006$). L'abitudine al fumo di sigaretta è un predittore di mortalità globale in una coorte contemporanea di soggetti HIV positivi osservati nella vita reale. Gli interventi che hanno l'obiettivo di ridurre l'abitudine al fumo di sigaretta tra gli HIV-positivi sono certamente prioritari.

Abstract

Smoking habit is very common major risk factor among HIV-positive subjects, with a prevalence ranging between 40% and 75%. The aim of the study was to assess the global mortality in a cohort of HIV infected patients comparing smokers versus non smokers subjects.

The study was an observational longitudinal cohort study. The global mortality was assessed in 369 consecutive HIV-positive participants enrolled in 2004 at Infectious Diseases outpatients clinic, who were followed for a median of 10.0 years (range, 1-10). Death events were classified in 5 groups: liver diseases, malignancies, AIDS-related, cardiovascular, others. The survival analysis was performed by Cox model.

Over 3097 person-years of follow-up, we observed a total of 62 deaths. All-cause death rate was 20/1000 person-years of follow-up. Causes of death included liver diseases (18), malignancies (14), AIDS-related (11); cardiovascular (9) and others (10). In a Cox analysis, the mortality was significantly higher in smokers compared with non smokers HIV-infected subjects ($p=0.006$).

Smoking habit is a predictor of global mortality in real-life contemporary Italian cohort of HIV-positive patients. Interventions addressed at the reduction of smoking habits among HIV positive are actually priority.

Autore per la corrispondenza:

Giuseppe V. L. De Socio
MD, PhD
Clinica di Malattie Infettive
Azienda Ospedaliera di Perugia
Piazzale Menghini 1
06129 Perugia, Italy
giuseppedesocio@yahoo.it

Keywords:
smoking habits,
HIV, Cardiovascular
diseases, tobacco,
mortality, cancer.

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(4): 97-101

DOI: 10.19198/JHA31440

Introduzione

Le indicazioni al trattamento dell'infezione da HIV sono state estese a tutti i pazienti per i benefici dimostrati sia sulla sopravvivenza globale HIV relata che per quella non HIV relata (1). Le co-patologie non direttamente connesse all'infezione da HIV hanno acquisito un ruolo primario nella gestione dei pazienti HIV positivi, infatti studi di confronto

con la popolazione generale hanno mostrato una maggiore incidenza nella popolazione HIV-infetta, di patologia cardiovascolare, neoplastica, ossea, renale, polmonare e complessivamente un processo di invecchiamento più accelerato; così i soggetti HIV infetti hanno poli-patologie e assumono molti farmaci (2). Gli interventi di prevenzione che possono avere un impatto importante sulla salute

dovrebbero indirizzarsi verso i fattori di rischio che contribuiscono maggiormente allo sviluppo delle principali co-patologie. Il fumo di sigaretta è certamente un fattore di rischio che può influenzare in modo determinante la sopravvivenza e la qualità della vita.

L'abitudine al fumo di sigaretta, è infatti un fattore di rischio maggiore sia per le patologie cardiovascolari che per neoplasie polmonari e per la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), è una abitudine molto diffusa tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%, nettamente superiore rispetto a quella della popolazione generale (3). Gli interventi per la riduzione del fumo di sigaretta hanno importanti e ben documentate ricadute sulla salute pubblica (4). Nella gestione dei pazienti HIV positivi, un'attenzione crescente è stata posta a questo problema anche in Italia (5). L'obiettivo del presente studio è quello di valutare quanto l'essere fumatore ha influenzato realmente la mortalità globale in una popolazione di soggetti HIV positivi, seguiti presso un centro italiano di Malattie Infettive, in dieci anni di osservazione.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Studio osservazionale monocentrico di coorte. Sono stati arruolati tutti i pazienti adulti valutati consecutivamente nell'anno 2004 presso l'ambulatorio della Clinica di Malattie Infettive di Perugia con diagnosi di infezione da HIV.

Per ciascun paziente sono stati utilizzati i dati presenti nella cartella clinica informatizzata o in quella cartacea dell'ambulatorio di malattie infettive o in altri documenti sanitari consegnati dai pazienti e presenti nelle cartelle ambulatoriali; sono state quindi raccolte e archiviate le informazioni cliniche basali, maggiori dettagli della popolazione arruolata al basale sono stati riportati in un precedente lavoro (6). Sono poi state raccolte nei successivi 10 anni le informazioni relative allo sviluppo di eventi cardiovascolari o di decesso, quindi fino al 2014. Gli eventi clinici, tra i quali i decessi, sono routinariamente registrati nella cartella clinica ambulatoriale e sono stati attivamente ricercati analizzando tutte le valutazioni cliniche del singolo paziente che abitualmente viene controllato circa 3 volte l'anno. I pazienti con un follow-up inferiore ai 6 mesi sono stati esclusi dall'analisi, sono stati

esclusi dall'analisi anche i pazienti per i quali al basale mancavano le informazioni necessarie per la stima del rischio cardiovascolare. Ulteriori dettagli dello studio che aveva il principale obiettivo di valutare la corrispondenza tra modelli di predizione del rischio cardiovascolare ed eventi realmente osservati, sono stati recentemente pubblicati (7).

Esiti dello studio: identificazione dei decessi nei dieci anni successivi al 2004.

Sono state raccolte informazioni in merito ai decessi nell'arco temporale considerato (2004-2014) troncando l'osservazione ai dieci anni, i decessi sono stati registrati in cinque categorie e cioè come eventi AIDS relati se la causa della morte era riferibile a un evento AIDS definente, da neoplasia (escluse le neoplasie AIDS definenti considerate come AIDS relate), da malattia epatica (cirrosi ed epatocarcinoma), da eventi cardiovascolari, da altre cause, diverse da quelle identificate nei quattro gruppi precedenti.

Metodi statistici

Sono stati definiti due gruppi di pazienti sulla base del fattore di rischio fumo di sigaretta all'arruolamento nello studio. Su tutti i parametri sono state eseguite le consuete statistiche descrittive, le variabili continue sono state confrontate come media \pm deviazione standard (SD), o mediana e intervallo interquartile (IQR). L'incidenza di eventi clinici è stata calcolata con il numero di nuovi eventi diviso per il numero di persone-anno di follow-up. Le differenze tra i due gruppi, per le variabili categoriche sono state valutate con il test Pearson χ^2 . Il test t di Student e il test di Mann-Whitney U sono stati utilizzati per valutare rispettivamente differenze nelle variabili normalmente e non normalmente distribuite. Per l'analisi della sopravvivenza è stato utilizzato il modello di Cox. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'Umbria (protocollo 9076/2016) e ciascun paziente ha dato il consenso al trattamento dei dati oggetto di studio.

Risultati

Sono stati arruolati 403 pazienti consecutivi. Dopo aver escluso 34 pazienti per follow-up inferiore ai sei mesi, sono stati analizzati 369 pazienti, come indicato nel diagramma di flusso dello studio (*figura 1*), con una durata di follow-up pari a 3097 anni-persona.

I fumatori al basale erano 199 su 369 (54%). I pazienti arruolati presentavano un'età media di 43 anni (sesso maschile 62,9%). Le principali caratteristiche dei partecipanti allo studio sono riassunte nella *tabella 1*, nella quale sono stati distinti i fumatori al basale rispetto ai non fumatori. La stima del rischio cardiovascolare con l'algoritmo di Framingham, al basale è significativamente più elevata nei fumatori rispetto ai non fumatori ($10,9 \pm 11$ vs $7,5 \pm 11$; $p=0,005$). Durante il periodo di osservazione con una mediana di dieci anni (range 1-10 anni) sono stati registrati 62 decessi con una mortalità complessiva pari a 20/1000 anni-persona di follow-up. La principale causa di morte nel periodo di osservazione è risultata legata a una malattia epatica (vedi *figura 1*).

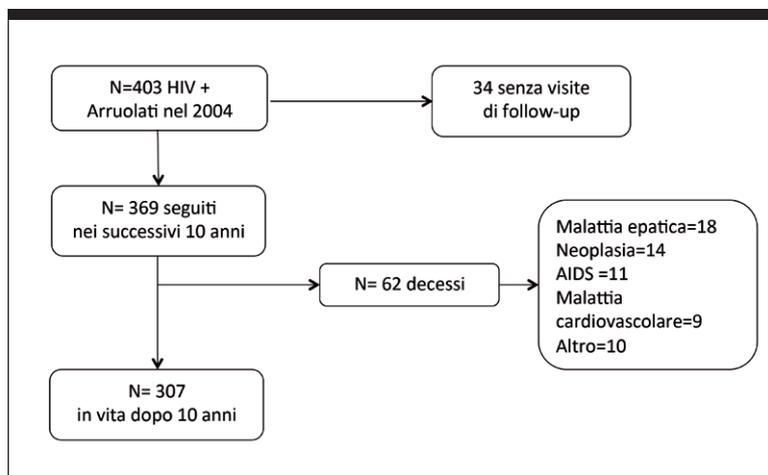


Figura 1. Diagramma di flusso dello studio.

	Tutti HIV n=369	Fumatori N=199	Non fumatori N=170	Univariata p
Età, anni	43,0±9	43,0±8	43,0±11	0,926
Sesso maschile, n (%)	232 (62,9)	137 (68,8)	95 (55,9)	0,014
Follow-up, anni (mediana, IQR)	10,0 (9,7-10,0)	10,0 (9,6-10,0)	10,0 (9,8-10,0)	0,063
Indice di massa corporea, kg×m-2	24,2±4	23,7±4	24,7±4	0,017
Fattore di rischio tossicodipendenza per acquisizione dell'infezione da HIV, n (%)	101 (27,4)	84 (42,2)	17 (10)	<0,001
Rischio cardiovascolare stimato con algoritmo Global Framingham, %	9,3±11	10,9±11	7,5±11	0,005
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	131±17	129±16	132±16	0,036
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	82±10	82±11	83±10	0,326
Ipertensione in terapia, n (%)	34 (9,2)	15 (7,5)	19 (11,2)	0,306
Colesterolo totale, mg/dL	181±48	179±50	183±45	0,492
Colesterolo HDL, mg/dL	54±20	52±18	57±21	0,016
Glucosio, mg/dL	89±23	88±22	91±23	0,181
Diabete, n (%)	27 (7,3)	11 (5,5)	16 (9,4)	0,220
CDC stadio C3, n (%)	105 (28,5)	68 (34,2)	37 (21,8)	0,012
Linfociti CD4 /mm3	501±309	484±314	522±302	0,228
HIV-RNA < 50 copie/mL, n (%)	256 (69,4)	128 (64,3)	128 (75,3)	0,030
Nadir dei CD4/mm3	186±162	178±168	184±146	0,717
Zenit dell'HIV-RNA, copie/mL (log10)	5,0±0,8	5,1±0,7	4,9±0,8	0,025
Infezione da HCV, n (%)	111 (30,2)	85 (42,7)	26 (15,4)	<0,001

Tabella 1. Caratteristiche cliniche al basale dei pazienti suddivisi in fumatori e non fumatori.

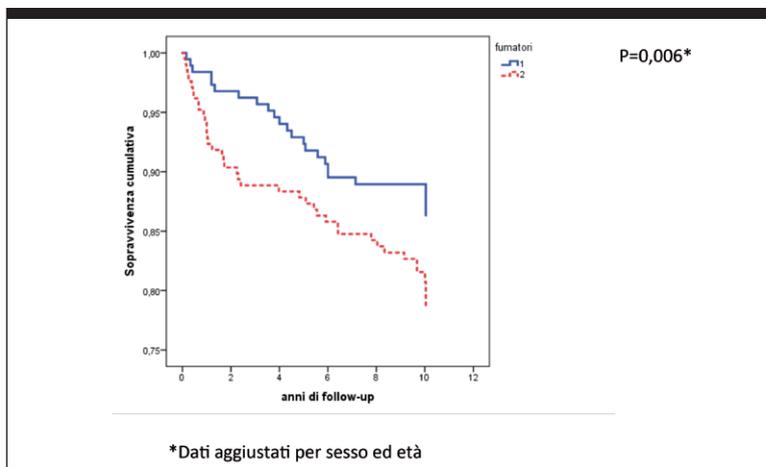


Figura 2. Sopravvivenza globale dei pazienti in studio. Fumatori (linea tratteggiata rossa) verso non fumatori (linea continua blu). Modello di regressione di Cox.

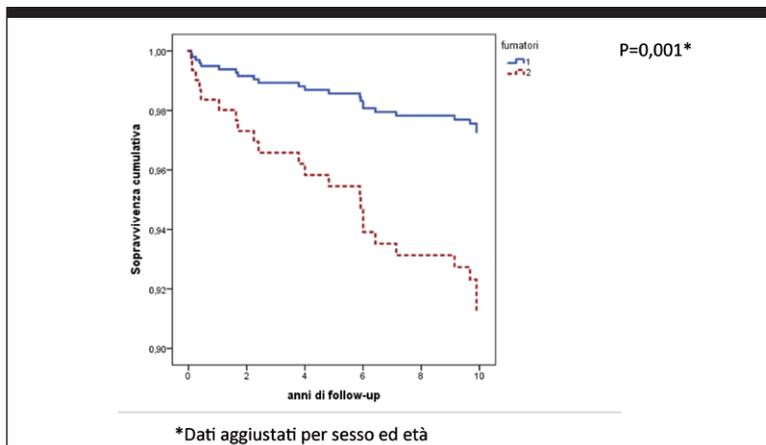


Figura 3. Sopravvivenza dei pazienti in studio considerando solo la mortalità per cause cardiovascolari (n=9) o neoplastiche (n=14). Fumatori (linea tratteggiata rossa) verso non fumatori (linea continua blu). Modello di regressione di Cox.

In *figura 2* è mostrata la curva di sopravvivenza nei fumatori rispetto ai non fumatori secondo il modello di Cox. La mortalità nei fumatori aggiustata per sesso e per età risulta significativamente superiore rispetto alla mortalità nei non fumatori ($p=0,006$). La peggiore sopravvivenza dei fumatori rispetto ai non fumatori è ancora più significativa ($p=0,001$) selezionando solo la mortalità per causa neoplastica o per causa cardiovascolare (eventi $n=23$), condizioni che notoriamente riconoscono il fumo di sigaretta come fattore di rischio maggiore (*figura 3*). Considerando invece la sola mortalità per causa epatica i fattori che maggiormente la influenzano all'analisi multivariata di Cox, sono l'infezione da HCV ($p=0,024$) o il fattore di rischio tossicodipendenza ($p=0,001$).

Discussione

In questo studio abbiamo esaminato la mortalità complessiva di una coorte di pazienti HIV positivi nell'arco temporale compreso tra il 2004 e il 2014. Durante 3097 anni persona di follow-up abbiamo registrato 62 decessi.

Lo studio mostra che oltre la metà della popolazione ha il fumo di sigaretta come fattore di rischio, ed essere fumatore ha un impatto significativo sulla mortalità globale in linea con segnalazioni provenienti da altri paesi (8).

La mortalità per causa neoplastica e cardiovascolare, come atteso, è ancora maggiormente influenzata dall'essere fumatore. Il trend di mortalità, legato a cause neoplastiche e cardiovascolari più strettamente connesse in termini biologici al fumo di sigaretta, mostra che il fattore di rischio fumo potrà avere un impatto maggiore nei decenni successivi con una popolazione che inevitabilmente tende a invecchiare. Recenti studi epidemiologici sulla mortalità per cancro del polmone hanno mostrato che pazienti HIV infetti, fumatori in terapia antiretrovirale, hanno una probabilità significativamente maggiore (da 6 a 13 volte) di morire per cancro del polmone che per cause AIDS relate (9). Nel periodo considerato in soggetti relativamente giovani al basale, la mortalità per causa epatica è risultata la più rilevante e associata alla positività per HCV e al fattore di rischio tossicodipendenza. Fortunatamente questo problema dovrebbe avere un impatto minore sulla mortalità futura almeno per due ragioni: esistono oggi differenze epidemiologiche della popolazione HIV che attualmente si infetta molto meno rispetto al passato per cause legate alla tossicodipendenza (10), ed esiste possibilità di cura della infezione da HCV per la disponibilità dei nuovi farmaci anti HCV ad azione diretta efficaci nel bloccare l'evoluzione naturale della malattia epatica (11).

Lo studio ha importanti limitazioni che devono essere considerate. La bassa numerosità campionaria e la mancanza di un gruppo controllo potrebbero aver ridotto la potenza dello studio e impedisce di effettuare sotto analisi più dettagliate degli eventi osservati; tuttavia il ruolo del fattore fumo di sigaretta emerge con evidenza.

L'elevata prevalenza di fumatori tra i soggetti affetti da infezione da HIV e le gravi potenziali conseguenze del fumo sulla loro salute supportano l'importanza di offrire estensivamente trattamenti

di provata efficacia per aiutare quanti desiderano smettere di fumare (12). Implementare le linee guida (13) per ridurre l'abitudine al fumo di sigaretta è una priorità per gli ambulatori che seguono i pazienti HIV positivi. In Italia esperienze preliminari (progetto STOPSHIV), hanno mostrato che un

intervento semplice ambulatoriale, implementando le linee-guida può favorire l'interruzione dell'abitudine tabagica nel 10-15% dei fumatori (14). È una nuova sfida aperta ai centri di malattie infettive che negli anni hanno affrontato diverse problematiche emerse nella popolazione HIV positiva. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. *INSIGHT START Study Group, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med 2015; 373:795-807.
2. Calcagno A, Nozza S, Muss C, et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. Infection 2015; 43: 509-22.
3. Moscou-Jackson G, Comodore-Mensah Y, Farley J, DiGiacomo M. *Smoking-cessation interventions in people living with HIV infection: a systematic review*. J Assoc Nurses AIDS Care 2014; 25: 32-45.
4. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. *Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction*. Eur Heart J 2006; 27: 2468-72.
5. De Socio GV, Parruti G, Ricci E, et al; *CISAI study group*. *Decreasing cardiovascular risk in HIV infection between 2005 and 2011*. AIDS 2014; 28: 609-12.
6. De Socio GV, Martinelli L, Morosi S, et al. *Is estimated cardiovascular risk higher in HIV-infected patients than in the general population?* Scand J Infect Dis 2007; 39: 805-12.
7. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. *Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: a longitudinal cohort study*. BMC Infect Dis 2017; 17:414.
8. Helleberg M, May MT, Ingle SM, et al. *Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America*. AIDS 2015; 29: 221-9.
9. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, et al. *Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States*. JAMA Intern Med 2017; doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4349
10. Cingolani A, Zona S, Girardi E, et al. *ICONA Foundation Study. Increased incidence of sexually transmitted diseases in the recent years: data from the ICONA cohort*. J Int AIDS Soc 2014; 17(4 Suppl 3):19653. doi: 10.7448/IAS.17.4.19653. eCollection 2014.
11. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Ceccherini-Silberstein F, et al. *Icona Foundation and Hepalcona Study Group. Access and response to direct antiviral agents (DAA) in HIV-HCV co-infected patients in Italy: Data from the Icona cohort*. PLoS One 2017; 12:e0177402.
12. De Socio GV dell'Omo M. *Cigarette smoking, a major risk for HIV-positive population: intervention strategies*. Journal of HIV and Ageing 2016; 1: 67-72.
13. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines version 9.0 available at 2017 http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Ultimo accesso 12/11/2017.
14. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, et al. *Is it feasible to impact on smoking habit in HIV-Infected patients? Results from the STOPS Project*. PE 11/18 Abstract at 16th European AIDS Conference (EACS) Milan, Italy October 25-27, 2017.