

EVOLUȚIA PACIENȚILOR COINFECTAȚI HIV ȘI CU VIRUSUL HEPATITIC B: VIRUSOLOGIC, IMUNOLOGIC, AFECTARE HEPATICĂ, REGIMURI TERAPEUTICE

Evolution of patients coinfecting with HIV and hepatitis B: virologic, immunologic, hepatic, regimens

Elena Dumea^{1,2}, Simona Claudia Cambrea^{1,2}, Maria Margareta Ilie²,
Lucian Cristian Petcu¹, Adrian Streinu Cercel³

¹Universitatea „Ovidius”, Constanța

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Constanța

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Introducere. În Constanța există un număr mare de pacienți coinfectați HIV și VHB, majoritatea aparținând grupului de pacienți cu transmitere nosocomială a infecției.

Obiectiv. Evaluarea evoluției virusologice și imunologice a pacienților coinfectați HIV și HBV, influența regimurilor terapeutice.

Material și metodă. Prin studiu observațional, retrospectiv, neintervențional, a fost evaluată evoluția pacienților coinfectați: răspunsul virusologic, imunologic, afectare hepatică, la regimurile terapeutice actuale sau anterioare. Lotul studiat este reprezentat de 71 de pacienți cu infecție HIV și VHB. Aceștia sunt pacienți născuți între anii 1985-1990 aflați în evidența Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, care au avut în evaluarea lor un test AgHBs pozitiv (în perioada 2005-2013).

Rezultate. Dintre acești pacienți, la evaluarea 2013, AgHBs a fost pozitiv la 62 de pacienți (lot A), la 9 pacienți AgHBs a fost negativ (lot B), din care 4 au făcut seroconversie în sistem „s” (AChBs pozitiv). În ceea ce privește terapia în momentul evaluării 76.05% din pacienți sunt în tratament cu 3TC. Valoarea medie a Fibroscan±DS în lotul AgHBs pozitiv a fost $6,86 \pm 3,36$ kPa, iar în lotul AgHBs negativ $5,03 \pm 1,24$ kPa, și deoarece $p = 0,005$ se consideră că există diferențe semnificative între loturi din punct de vedere al afectării hepatice evaluată prin TE. În ceea ce privește replicarea virală B loturile diferă semnificativ $p = 0,03$, 26 pacienți au ADN-VHB ≤ 10 UI/ml, considerat răspuns virusologic, 36 au ADN-VHB < 2000 UI, 9 pacienți având ADN-VHB > 2000 UI, din care 4 au valori > 7 lg ADN-VHB.

În ceea ce privește prezența AgHBe, repartitia în lot este următoarea 15 pacienți sunt AgHBe pozitiv, 43 sunt AgHBe negativ și 13 nu au determinat AgHBe. Diferențe semnificative există pentru media Fibroscan între grupul AgHBe(+) și AgHBe(-) ($p = 0,047$). În ceea ce privește valoarea ADN-VHB există diferențe semnificative între grupuri ($p = 0,001$) fiind mai mare în grupul AgHBe pozitiv și mic în grupul AgHBe negativ. Există o asociație între variabilele interval al ADN-VHB (0-2000UI/ml) și (>2000 UI/ml) și prezența AgHBe: $p < 0,001$. Există o asociație între variabilele intervalul ARN-HIV (0-400copii/ml) și (>400 copii/ml) și prezența AgHBe, $p = 0,018$. Seroconversia în sistemul „e”, eveniment important în evoluția clinică a unui pacient, a fost prezentă la 5 pacienți, toți aflați în tratament cu 3TC și cu un număr redus de scheme (maximum 3).

Concluzii. Deși sunt disponibile medicamente potente, active pe ambele virusuri, schemele terapeutice sunt diferite, conform recomandărilor ghidurilor în vigoare s-ar impune o monitorizare a fibrozei pentru o individualizare a schemei terapeutice.

Cuvinte cheie: coinfecție HIV-VHB, transient elastografie, seroconversie „s”, seroconversie „e”

ABSTRACT

Introduction. In Constanta there are a large number of HIV- HBV co-infected patients, the majority belonging to the group of patients with nosocomial transmission of infection.

Objective. Evaluation of the virological and immunological evolution of HIV-VHB co-infected patients, regimens influence.

Methods. Through the observational, retrospective, non-interventional study, it was evaluated evolution of co-infected patients: virological, immunological response, liver disease stage from previous or current regimens. The study group is represented by 71 patients with HIV and VHB. These are patients are born between 1985-1990, in evidence of Infectious Diseases Clinical Hospital, who have in their assessment a positive HBsAg test (during 2005-2013).

Results. Of these patients, the assessment of 2013 HBsAg was positive (+) in 62 patients (group A), 9 patients was HBsAg negative(-) (group B), 4 patient has "s" seroconversion (antibodies HBs positive). Regarding therapy, 76.05 % of patients are in the treatment with 3TC. The mean±SD of Fibroscan value in HBsAg(+) group was 6.86±3.36kPa and in HBsAg(-) group 5.03±1.24kPa, and since $p=0.005$ is considered significant differences between groups in terms of liver disease assessed by TE. Regarding B viral replication groups differ significantly $p=0.03$, 26 patients had HBV-DNA≤10UI/ml considered virological response, 36 had HBV-DNA<2000I/ml, 9 patients with HBV-DNA>2000UI/ml of which 4 have values>7 lg ADN-HBV.

Regarding the presence of HBeAg, 15 patients are HBeAg-positive, 43 HBeAg-negative and 13 are not determined HBeAg. Significant differences exists between groups regarding mean Fibroscan between HBeAg(+) and HBeAg(-) ($p=0.047$). Regarding HBV-DNA value significant differences exist between groups ($p=0.001$), being higher in the HBeAg-positive and lower in HBeAg-negative the group. There is an association between HBV-DNA interval variables (0-2000UI/ml) and (>2000UI/ml) and the presence of HbeAg, $p<0.001$. There is an association between HIV-RNA interval variables (0-400copii/ml) and (>400 copies/ml) and the presence of HBeAg, $p=0.018$. Seroconversion in the system "e" is an important event in the clinical course and it was present in 5 patients, all under treatment with 3TC and a small number of scheme (3).

Conclusion. The active potent drugs are available for both viruses, there are different therapeutic regimens and as recommended in current guidelines, treatment would require monitoring for individualizing fibrosis regimen.

Key words: co-infection HIV Hepatitis B virus, transient elastography, seroclearance

Abrevieri

3T	Clamivudină
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ALAT	Alanin aminotransferază
ARN	Acid ribonucleic
ASAT	Aspartat aminotransferază
cARV	Terapie antivirală combinată
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FTC	Emtricitabină
HBV	Hepatită virală B
HCV	Hepatită virală C
HIV	Virusul imunodeficienței umane
IP	Inhibitor de protează
Lg	Logaritm în bază 10
PCR	Reacție de polimerizare în lanț
SD	Deviație standard
SIDA	Sindromul imunodeficienței umane dobândite
TE	Elastografie tranzitorie unidimensională (Transient elastography)
TNF	Tenofovir
UI	Unități internaționale
ULN	Limita superioară a normalului (upper normal limit)
VHB	Virusul hepatitic B

INTRODUCERE

În țara noastră prevalența coinfecției la tinerii infectați în perioada 1985-1990, pe cale nosocomială sau pe cale verticală, este de aproximativ 40% (într-un studiu efectuat pe același lot de pacienți, 78% aveau

markeri ale unei expuneri la virusul B, 43,4% aveau AgHBs pozitiv(1)).

La Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța există un număr mare de pacienți care au următoarele caracteristici comune:

- au fost infectați între anii 1985-1989;
- din cercetările de până acum, majoritatea au același subtip de virus HIV (F1);
- au fost infectați la vârstă mică, sub 3 ani;
- la depistare, rata coinfecției cu B a fost de aproximativ 60%;
- cu mare probabilitate au fost coinfectați în același timp cu cele două virusuri;
- majoritatea au primit regim cART ce a conținut lamivudină de mai mult de 5 ani;
- populație tânără dar „îmbătrânită“ terapeutic.

Această cohortă oferă posibilitatea de a investiga relația dintre cele două infecții, respectiv factorii care influențează progresia afectării hepatice și evoluția celor două infecții la acești pacienți. În literatura de specialitate nu există studii efectuate pe un lot asemănător de pacienți: tineri, infectați la vârstă mică și „îmbătrâniți terapeutic“. Un studiu efectuat pe un număr mai mic de pacienți din aceeași cohortă a relevat o rată mare de afectare hepatică severă (ciroză hepatică și carcinom hepatic) apărut la pacienții coinfectați HIV-virus hepatitic B (VHB). (2)

IPOTEZĂ

Pacienții coinfectați, aflați în terapie cARV, cu multiple scheme terapeutice și de o perioadă lungă de timp au o evoluție bună a afectării hepatice sub terapie ce a conținut prioritar lamivudină.

OBIECTIV

Evaluarea evoluției virusologice și imunologice a pacienților coinfectați HIV-VHB, influența regimurilor terapeutice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prin studiu observațional, retrospectiv, neintervențional, a fost evaluată evoluția pacienților coinfectați: răspunsul virusologic, imunologic, afectare hepatică, la regimurile terapeutice actuale sau anterioare. În acest studiu se urmărește evaluarea din punctul de vedere al evoluției infecției cu virus B.

Lotul studiat este reprezentat de 71 de pacienți cu infecție HIV și VHB. Aceștia sunt pacienți născuți între anii 1985-1990, aflați în evidența Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, care au avut în evaluarea lor un test AgHBs pozitiv (în perioada 2005-2013).

Pacienții au fost analizați din punct de vedere al terapiei antivirale primite. Evaluarea eficienței terapiei s-a efectuat prin determinarea HIV-ARN și CD4.

Evaluarea răspunsului virusului B la tratament a fost comparat între regimuri diferite.

Au fost colectate date biochimice și virusologice: AND-VHB, markerii virali pentru virus B (AgHBs, AchBs, AgHBe, AchBe, AchBc) dar și valoarea transaminazelor la evaluarea 2013. Prin evaluare retrospectivă a fost urmărită incidența seroconversiei în sistemul „e” și sistemul „s”.

Supresia replicării virusului B a fost definită ca fiind ADN-VHB < 10 UI/ml, iar pentru HIV, ARN-HIV < 50 copii/ml. A fost utilizată și o stratificare < 2.000 UI/ml și peste a AND-VHB, stratificare care apare și în ghidurile terapeutice ca factor decizional al terapiei.

În elaborarea studiului a fost utilizată baza de date electronică a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța și fișele medicale ale pacienților.

Pentru măsurarea încărcăturii virale au fost folosite mai multe metode de detecție: pentru HIV (ARN-HIV) RT-PCR Abbott cu limita 40 copii/ml, pentru VHB (ADN-VHB) a fost folosit COBAS TaqMan (Roche Diagnostics) limita de detecție a fost de 6 UI/ml și din 2013 RT-PCR (Abbott

Reactives): limita de detecție fiind 10 UI/ml. Valorile viremiilor au fost cuantificate și în logaritmi în baza 10 (lg) pentru a fi mai ușor de prelucrat.

Pentru markerii serologici au fost folosite truse de generația a treia și a patra EIA (Enzyme Immunoassay). Determinarea CD4 s-a realizat prin flow-citometrie. Determinarea parametrilor biochimici (ALAT, ASAT) și hematologici a fost efectuată în laboratorul de biochimie/hematologie al Spitalului și întrucât limita superioară a variat pe parcursul urmăririi, pentru analiza statistică s-a efectuat raportarea la maximul valorii normale de la data evaluării.

ANALIZĂ STATISTICĂ

Analiza descriptivă a fost realizată după cum urmează: variabilele cantitative au fost prezentate prin valoare (N), medie, mediană, SD, valorile minime și maxime (măsurându-se valoarea tendinței centrale și dispersia), iar variabilele calitative au fost reprezentate prin frecvența distribuției și procentual.

Pentru compararea variabilelor calitative a fost folosit testul Fischer sau Chi-Square, iar pentru variabilele cantitative testul t-Student sau testul Mann-Whitney (pentru 2 grupuri) sau Kruskal Wallis pentru 3 sau mai multe grupuri. A fost considerat semnificativ statistic un $p = \alpha < 0,05$.

Pentru compararea a mai mult de două grupuri s-a folosit testul ANOVA, asociat cu testul Levene. A fost creată o bază de date în Excel și SPSS var 17.0.

Protocolul a fost submis și aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Clinic de Boli infecțioase.

REZULTATE

Caracteristicile pacienților din studiu sunt descrise în Tabelul 1.

Informațiile despre tratament au fost disponibile pentru toți pacienții, toți pacienții fiind în tratament cARV.

Dintre acești pacienți, la evaluarea 2013, AgHBs a fost pozitiv la 62 de pacienți (lot A), la 9 pacienți AgHBs a fost negativ (lot B), din care 4 au făcut seroconversie în sistem „s” (AchBs pozitiv), ceilalți pacienți au prezentat: 3 AchBs negativ, 1 pacient echivoc și la un pacient nu a fost determinată prezența AchBs. (Figura 1)

TABELUL 1. Caracteristicile loturilor de pacienți

	CARACTERISTICILE LOTULUI DE PACIENȚI	LOT A	LOT B
	NUME VARIABILĂ	AgHBs pozitiv (62)	AgHBs negativ (9)
	VÂRSTA (ani) (media, (min-max))	25,08 (24-27)	25,11 (23-27)
	SEX MASCULIN (N)	33	3
HIV	AN DEPISTARE (mediana, (min-max))	1999 (1990-2009)	1996 (1992-2003)
	NADIR CD4 (celule/mm ³) (media ± SD)	108,21	77,89
	CD4 actual (celule/mm ³) (media±DS))	592,443± 423,42	574,25,0± 261,26
	CD4 ≤200 (celule/mm ³) (N, (%lot))	0 (0)	0
	CD4 =(200-500) (celule/mm ³) (N, (%lot))	19 (48,7)	4
	CD4 ≥ 500 (celule/mm ³) (N, (%lot))	20 (51,3)	5
	ARNHIV log 10 (copii/ml) (mediana±DS)	1,67 ±1,45	1,67± 0,91
	ARNHIV<400 (copii/ml) (N,(%lot))	46 (74,19)	7
	ARNHIV>400 (copii/ml) (N, (%lot))	16 (25,8)	2
	NUMĂR SCHEME TERAPEUTICE (mediana)	4	9
	TRATAMENT LPV/r(N,(% lot))	49 (79,03%)	8
	ANI TRATAMENT LPV/r (mediana)	5,98	7,21
	TRATAMENT IP (N,(% lot))	61(98,38)	9
	ANI TRATAMENT IP (mediana)	11,07	14,92
	TRATAMENT INNRT (N,(% lot))	31 (79,48)	9
	ANI TRATAMENT INNRT (mediana)	1,69	6
HBV	AgHBe pozitiv (N,(% lot))	14(22,58)	1
	AgHBe necunoscut (N,(% lot))	11(17,74)	2
	ANDVHB log 10 (mediana±DS)	1,46±1,94	1± 0,59
	ADNVHB< 10UI/ml (N,(% lot))	20 (32,25)	6
	ADNVHB(10- 2.000UI/ml) (N,(% lot))	22 (35,48)	3
	ADNVHB(> 2.000UI/ml) (N,(% lot))	9 (14,51)	0
	ANI TRAT ANTI-VHB (mediana±DS)	12,24±2,7	11,17±2,34
	TRATAMENT 3TC (N,(% lot))	47 (75,80)	9 (100,00)
	ANI TRATAMENT 3TC (mediana±DS)	12,24±2,87	11,47±2,19
	TRATAMENT TNF (N,,)	2	2
	TRATAMENT TNF+3TC (N,,)	2	0
	TRATAMENT TNF+FTC (N,(% lot))	10 (16,12%)	0
AFECTARE HEPATICĂ	ALAT (IU/L /ULN) (medie±DS)	0,79±0,39	0,54±0,21
	ASAT (IU/L /ULN) (medie±DS)	0,71±0,24	0,57±0,25
	TROMBOCITE(*10 ³ /mm ³) (medie±DS)	195,242±74,55	197+34,38
	APRI (mediana, (min-max))	0,28 (0,12-0,99)	0,35 (0,12-4,45)
	FIB 4 (mediana, (min-max))	0,68, (0,22-1,90)	0,67 (0,29-4,86)
	FIBROSCAN (kPa) (mediana±DS) (min-max)	6,86±3,36 (3,10-8,60)	5,03±1,24

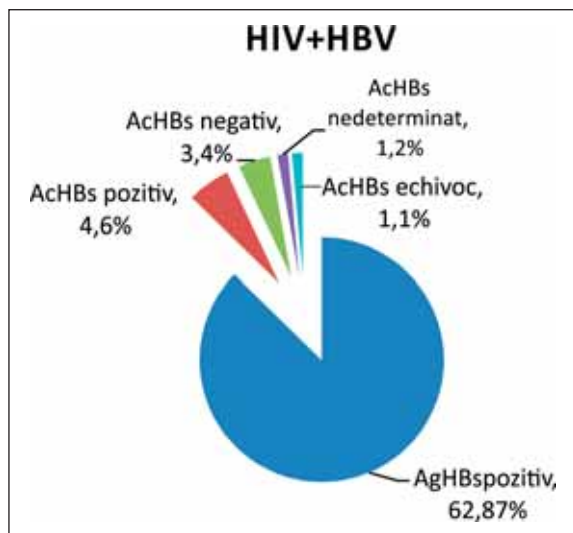


FIGURA 1. Distribuția AgHBs

Din lotul de 71 de pacienți doar un pacient (AgHBs pozitiv) nu este la momentul evaluării în schema activă pentru virusul B.

În ceea ce privește terapia în momentul evaluării 76,05% din pacienții din lot sunt în tratament cu 3TC.

Din lotul pacienților cu AgHBs negativ, 7 sunt în tratament cu 3TC și 2 cu TDF.

Au fost urmăriți parametrii care ar fi putut fi factori de prognostic ai evoluției favorabile, respectiv dispariția AgHBs, între lotul A și B.

În ceea ce privește numărul de scheme terapeutice există diferențe semnificative între loturi $p=0,003$ (lot A $3,72 \pm 2,1$ versus $6,88 \pm 3,05$ lot B).

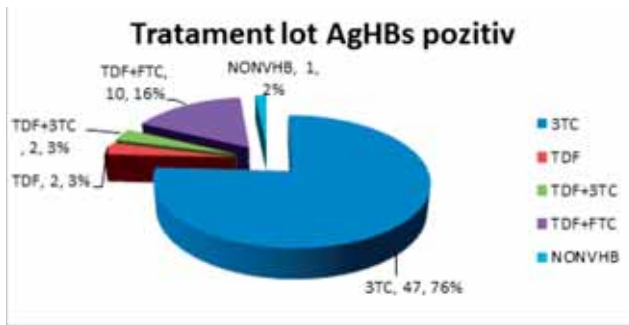


FIGURA 2. Tratamentul actual al lotului AgHBs pozitiv (lot A)

Ca și expunere la 3TC nu există diferențe semnificative între loturi $p = 0,23$ (media lot A $7,66 \pm 3,16$ versus $8,97 \pm 2,31$ lot B), nici în ceea ce privește durata expunerii la terapie activă VHB $p = 0,33$, sau nonactivă VHB $p = 0,41$.

Repartiția pe sexe nu a arătat o asocieră semnificativă cu un anumit sex între cele 2 loturi.

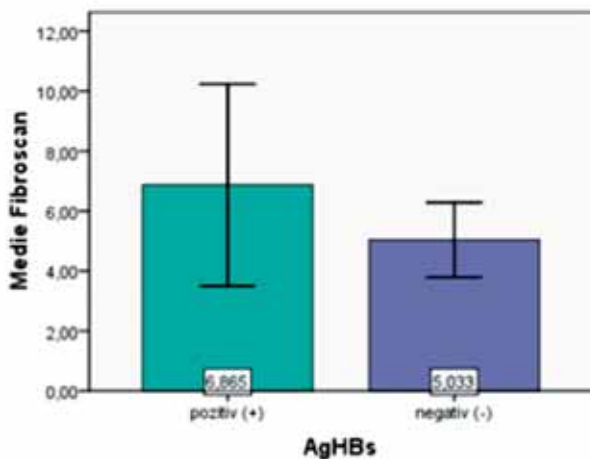


FIGURA 3. Media valori Fibroscan pe loturi

Valorile medii ale Fibroscan \pm DS în lotul A au fost $6,86 \pm 3,36$ kPa, iar în lotul B $5,03 \pm 1,24$ kPa, și deoarece $p = 0,005$ se consideră că există diferențe semnificative între loturi din punct de vedere al afectării hepatice evaluată prin TE (Figura 3)

Deși valorile medii ale ALAT sunt mai mari (ALAT/ULN = $0,797 \pm 0,39$ în lotul A față de $0,543 \pm 0,214$ în lotul B) nu există diferență semnificativă între loturi ($p=0,63$) (figura 4). Similar și pentru ASAT, media lot A $0,71 \pm 0,21$ față de $0,573 \pm 0,252$, $p = 0,1$ (Figura 5).

În ceea ce privește media valorilor trombocitelor nu există diferențe semnificative între loturi $p=0,94$ (lot A $195,24 \pm 74,5$ versus $197,0 \pm 34,38$ lot B).

Nici d.p.d.v. imunologic (media CD4) loturile nu diferă între ele, $p = 0,58$ ($592,43 \pm 423,42$ lot A, $546,0 \pm 192,52$ lot B).

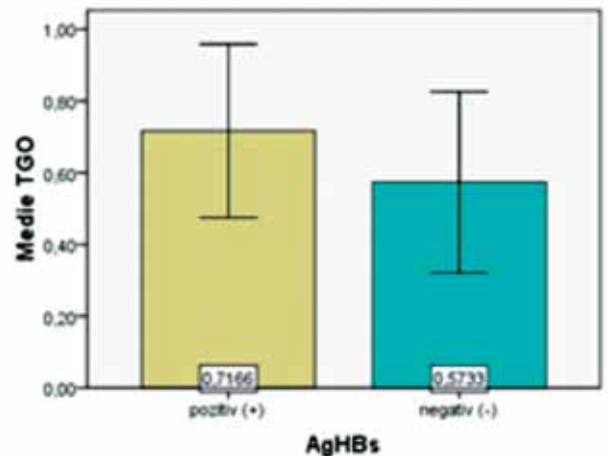
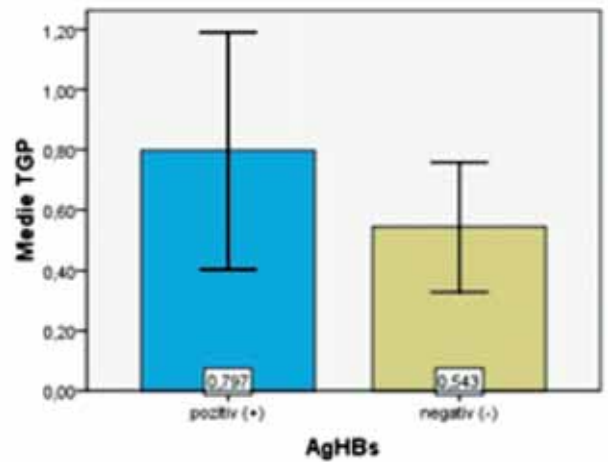


FIGURA 4. Media ALAT pe loturi
FIGURA 5. Media ASAT pe loturi

În ceea ce privește replicarea virală B, loturile diferă semnificativ $p = 0,03$ (figura 6).

26 pacienți au ADN-VHB ≤ 10 UI/ml, considerat răspuns virusologic, 36 au ADN-VHB < 2.000 UI, 9 pacienți având ADN-VHB > 2.000 UI din care 4 au valori > 7 lgADN-VHB.

În schimb, în ceea ce privește controlul infecției HIV, loturile nu diferă semnificativ $p = 0,93$ în ceea ce privește ARN-HIV. (Figura 7)

În ceea ce privește prezența AgHBe, repartiția în lot este următoarea: 15 pacienți sunt AgHBe pozitiv, 43 sunt AgHBe negativ și 13 nu au determinat AgHBe (Figura 8).

Întrucât seroconversia sistemului e este un eveniment important în evoluția unui pacient, va fi evaluat rolul diverșilor parametri raportați la 3 grupe: A1 – AgHBe pozitiv; A2 – AgHBe negativ și A3 – AgHBe nedeterminat.

Nu există o asociație între variabilele sex și rezultatul AgHBe (Chi-Square = 3,485; $df = 2$; $p = 0,175 > 0,05$).

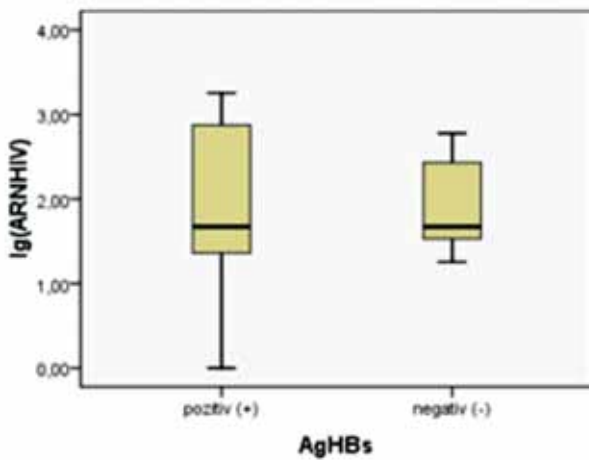
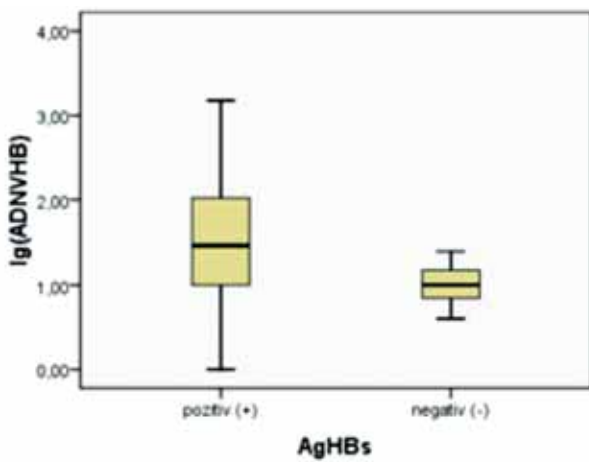


FIGURA 6. Media IgADN-VHB pe loturi
FIGURA 7. Media IgARN-HIV pe loturi

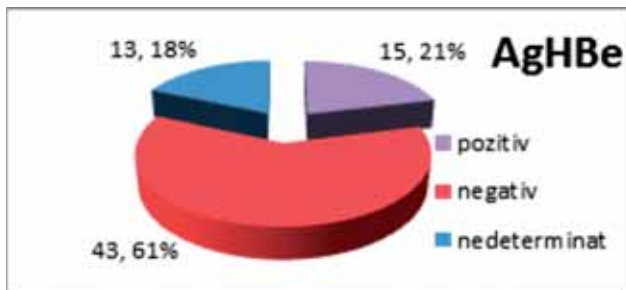


FIGURA 8. Distribuția AgHBs

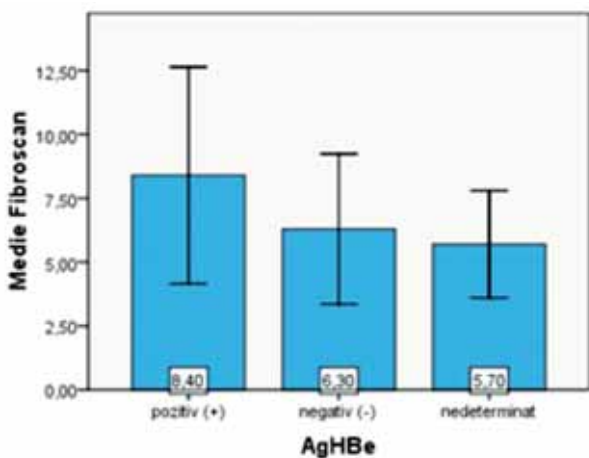


FIGURA 9. Distribuția Fibroscan în funcție de AgHBs

A fost evaluată afectarea hepatică prin Fibroscan în funcție de AgHBs. Prin aplicarea testului ANOVA, se acceptă ipoteza că există diferențe semnificative între valorile medii de Fibroscan în cadrul celor trei clase de AgHBs: $p=0,04 < \alpha = 0,05$, $F=3,205$ (Figura 9). Pentru a stabili și care din valorile medii de Fibroscan diferă între ele, se ține cont de rezultatul testului de omogenitate a varianței ce însoțește testul ANOVA: $L_s = 4,062$, $p = 0,022 < 0,05$ (adică varianțele sunt neomogene); citirea făcându-se în acest caz în tabelul de comparații multiple Tamhane. Diferențe semnificative există pentru media Fibroscan între grupul AgHBs(+) și AgHBs(-) ($p=0,047$).

În ceea ce privește valorile ALAT testul ANOVA arată că există diferențe semnificative între grupuri ($p=0,006$), iar citirea în tabelul de comparații Tamhane arată că aceste diferențe există între grupurile A1 cu A3 ($p=0,005$), A2 cu A3 ($p=0,003$) (Figura 10)

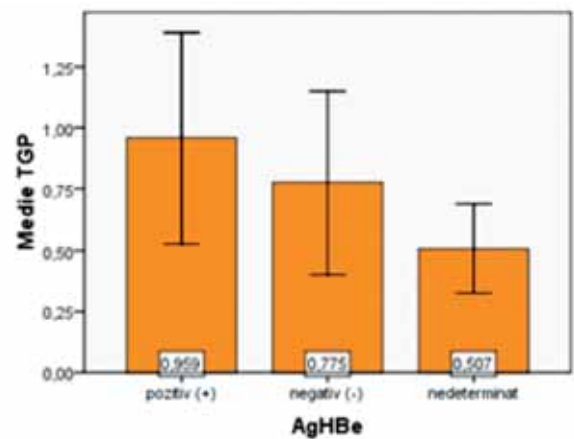


FIGURA 10. Media ALAT/ULN pe loturi în funcție de AgHBs

Și în ceea ce privește valorile ASAT, testul ANOVA arată că există diferențe semnificative între grupuri ($p=0,009$) iar citirea în tabelul de comparații Tamhane arată că aceste diferențe există între grupurile A1 cu A3 ($p=0,007$), A2 cu A3 ($p=0,001$) (Figura 11)

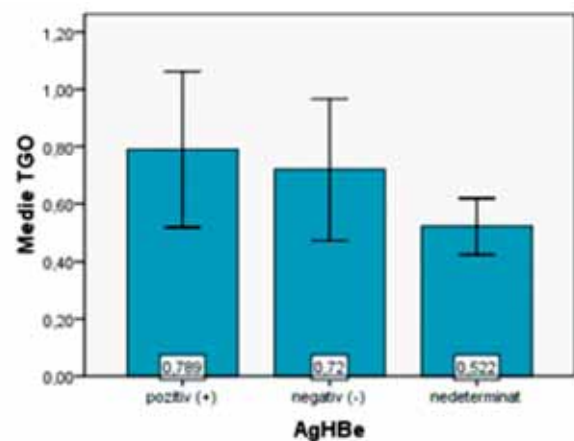


FIGURA 11. Media ASAT pe loturi în funcție de AgHBs

În ceea ce privește media valorilor trombocitelor ($p=0,62$), media valorilor CD4 ($p=0,7$) nu există diferențe semnificative între grupuri.

În ceea ce privește valoarea ADN-VHB există diferențe semnificative între grupuri ($p=0,001$) (test Kruskal Wallis), fiind mai mare în grupul A1 și mic în grupul A2 (Figura 12).

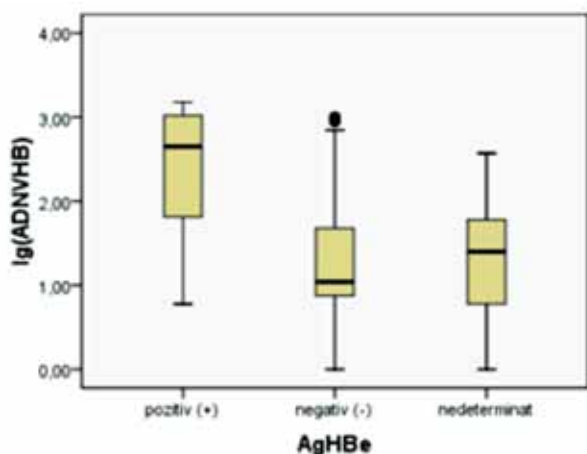


FIGURA 12. Media ADN-VHB pe loturi în funcție de AgHBe

În ceea ce privește valoarea ARN-HIV nu există diferențe semnificative între grupuri ($p=0,4$) (test Kruskal Wallis) (Figura 13).

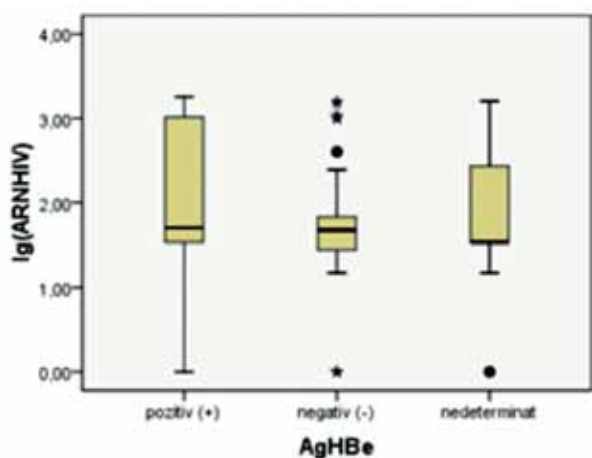


FIGURA 13. Media ARN-HIV pe loturi în funcție de AgHBe

În ceea ce privește rolul terapiei în obținerea seroconversiei, nu există diferențe semnificative în ceea ce privește: numărul de scheme avute în tratament ($p=0,09$), anii de expunere la 3TC ($p=0,67$), durata tratamentului cu schemă activă antiVHB ($p=0,81$)

Există diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea la terapie nonactivă VHB ($p=0,13$), lotul AgHBe(-), având durata cea mai mică de expunere. (test Kruskal Wallis)

Excluzând din calcul lotul în care nu a fost determinat AgHBe (nu reprezintă o entitate importantă, ci doar imprecisă) am încercat să găsim o asocieră între anumite intervale ale CD4 și prezența/absența AgHBe, dar nu există o legătură între variabilele interval CD4 și AgHBe: Chi-Square = 0,239; $df = 2$; $p = 0,887 > 0,05$.

Există o asociație între variabilele interval ADN-VHB=(0-2.000 UI/ml) și (>2.000 UI/ml) și prezența AgHBe: Chi-Square = 14,975; $df=1$; $p < 0,001 < 0,05$ (sau Fisher's Exact Test $p=0,001 < 0,05$); coeficient de corelație: Gamma = -0,894, $p = 0,004$. A fost calculat riscul relativ = 0,2099 (95% CI, 0,1018 – 0,4329).

Există o asociație între variabilele interval ARN-HIV (0-400 copii/ml) și (>400 copii/ml) și prezența AgHBe: Chi-Square=5,608; $df=1$; $p=0,018 < 0,05$ (sau Fisher's Exact Test $p= 0,033 < 0,05$), coeficient de corelație: Gamma=-0,636, $p=0,039$ (semnificativ), relativ risc=0,3636 (95% CI, 0,1607 – 0,8231).

Seroconversia în sistemului „e“, eveniment important în evoluția clinică a unui pacient, a fost prezentă la 5 pacienți, toți aflați în tratament cu 3TC și cu un număr redus de scheme (maximum 3).

DISCUȚII

Pentru terapia pacienților coinfectați HIV și HBV există recomandări internaționale. În prezent doar foarte puțini pacienți cu infecție HIV și care au și virusul B prezent nu necesită terapie anti-VHB.

În lotul prezentat 76% sunt în tratament cu 3TC, 3% TDF, 3% TDF+FTC și 16% TDF+FTC. Într-un studiu francez (3) doar 19,7% din pacienți primeau terapie care să conțină 3TC sau FTC (monoterapie pe virusul B), 47,9% primesc biterapie prin asocieră primelor cu TDF. În studiul lor au întâlnit o rată de rezistență la lamivudina relativ redusă, 35%. Ei explică acest lucru prin existența unei replicări virale reduse înainte de instituirea terapiei, demonstrând printr-un studiu anterior că replicarea virală redusă sau statusul AgHBe negativ au fost factori protectori pentru rezistență (4).

Lotul studiat are un istoric de terapie cu lamivudină mare (8,2 ani), în prezent fiind în tratament cu o schemă ce conține 3TC (monoterapie d.p.d.v. al terapiei pentru infecția cu virus B) 76,05% dintre pacienți. Nu consider faptul că lotul B a avut un număr mai mare de scheme să fie un factor important al evoluției, 5 dintre pacienți (cei cu număr mare de scheme) având majoritatea schimbărilor schemelor efectuate înainte de 2005 și nu am avut modalitatea de a evalua impactul lor asupra evoluției.

Răspunsul terapeutic în ceea ce privește virusul B este favorabil la 41,9% dintre pacienți (sunt considerat nedetectabili), iar 58,06% au un grad de replicare redusă (dar sunt o entitate importantă datorită posibilei rezistențe apărute la 3TC), iar 4 pacienți au valori foarte mari ale viremiei B >7 lg, la aceștia posibil există un număr mare de mutații. În studiile (5,6) efectuate pentru evaluarea mutațiilor, au apărut mutații ale genei polimerazei, dar și ale genei S, rezultând mutante ale proteinei de suprafață. Au fost recunoscute 2 tipuri de mutante ale proteinelor de suprafață. Primul tip apare ca rezultat al unei substituții ale unui aminoacid, produs de mutații de rezistență primară sau compensatorie a genei polimerazei, care generează concomitent mutații ale genei S, prin suprapunerea genelor S și a plomerazei. Al doilea tip apare ca rezultat al supresiei virale prelungite, ducând la seroclearance al AgHBs, în timp ce sunt selectate mutante vaccine-escape-like. Unele mutații ale genei S sunt mutații non-sens, conducând la fragmentarea proteinelor de suprafață, unele cu potențial oncogenic crescut. Prezența mutațiilor induse de lamivudină a fost observată la 17,5%.

Dispariția AgHBs constatată doar la 12,67% dintre pacienți trebuie raportată la perioada mare de tratament dual activ (de regulă pe 3TC, deci există și posibilitatea mutațiilor de rezistență). În studiul francez (7) după 5 ani de tratament au obținut seroconversie „e“ la 36% și 4% rata de dispariție a AgHBs.

Am demonstrat prezența unei afectări hepatice mai mari, demonstrată atât prin valorile Fibroscan dar și valorile transaminazelor, la pacienții care aveau la evaluarea finală AgHBs pozitiv față de cei la care s-a negativat acesta, lucru similar întâlnit în monoinfecția cu virus B.

În studiul prezentat, media CD4 fiind peste 500 celule/mm³, am avut puține cazuri cu imunosupresie și nu am observat efectul negativ al deficienței imune induse de HIV prin depleția numărului celulelor CD4 asupra eficienței supresiei virusului B, seroconversiei AgHBe sau „s“, fapt constatat și în studiul (8). O limită a studiului este lipsa evaluării serologice la toate intervalele de timp și deci lipsa evaluării în dinamică a seroconversiei/posibil reversiei inverse. O altă limită a studiului este faptul că pacienții din acest lot sunt cei complianți (de-

monstrat și de evoluția virusologică d.p.d.v al infecției HIV similară, lipsa diferențelor ARNHIV, sau poate faptul că infecția HIV controlată nu exercită un efect negativ asupra seroconversiei) și deci lipsa unei evoluții real-life.

În ceea ce privește prezența AgHBe 43,61% sunt AgHBe negativi, fapt observat și la pacienții cu monoinfecție B. Similar acestora, prezența AgHBe se însoțește de afectare hepatică mai mare (demonstrată de Fibroscan și valorile transaminazelor) și replicare virală mare (demonstrată de valorile mai mari ale viremii B). Nu am demonstrat rolul terapiei în seroconversia „e“ (apărută la 8% dintre pacienți), doar cei cu AgHBe negativ au avut durată mai mică de tratament non-activ B.

Am găsit o corelație între intervalele ADNvHB <2.000 UI/ml și >2.000 UI/ml și prezența AgHBe cu un risc relativ de 0,2, dar și între intervalele HIV nedetectabil și detectabil și AgHBe prezent cu un RR=0,36.

LIMITELE STUDIULUI

- designul retrospectiv, prin includerea în acest studiu a pacienților care se prezintă regulat pentru evaluare, incluzând astfel pacienții care au complianța cea mai bună;
- nu am avut date privind evoluția markerilor virali în dinamică la toate intervalele de timp luate în calcul și din acest motiv ratele de seroconversie nu sunt similare altor studii;
- nu am avut acces la teste de rezistență.

CONCLUZII

Studiul de față a încercat să facă o prezentare a aspectelor clinice și terapeutice la acest lot de pacienți.

Deși sunt disponibile medicamente potente, active pe ambele virusuri, schemele terapeutice sunt diferite și variate. Conform recomandărilor ghidurilor în vigoare, s-ar impune o monitorizare a fibrozei pentru o individualizare a schemei terapeutice.

Costurile mari ale îngrijirii acestor pacienți, în special complicațiile determinate de afectarea hepatică, ar putea furniza date care să susțină prevenția infectării cu virus B prin vaccinare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ruta S.M., Matusa R.F., Sultana C. et al.** – High Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Romanian Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of the International AIDS Society*, 2005; 7:68
2. **Dumitru I.M., Dumitru E., Rugina S. et al.** – HBV related complications in HIV positive patients during HAART therapy: AIDS 2010 – XVIII International AIDS Conference: Abstract no. WEPDB204
3. **Thibault V., Gaudy-Graffin C., Colson P. et al.** – Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co-infected patients: a French multi-centre collaborative study. *Virology Journal*, 2013; 10:87
4. **Miailhes P., Traubaub M.A., Pradat P. et al.** – Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis*, 2007; 45:624-632
5. **Lacombe K., Boyd A., Lavocat F. et al.** – High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among human immunodeficiency virus/hepatitis B-infected patients. *Hepatology*, 2013; 53:912-922
6. **Yeh C.T.** – Development of HBV S gene mutants in chronic hepatitis B patients receiving nucleotide/nucleoside analogue therapy. *Antivir Ther*, 2010; 15(3Pt B):471-5
7. **Kosi L., Reiberger T., Payer A. et al.** – Five-year on-Treatment Efficacy of Lamivudine-, Tenofovir- and Tenofovir+ Emtricitabine-based HAART in HBV_HIV coinfecting patients. *J Viral Hepat*, 2012; 19(11):801-810
8. **Lewin S.R., Ribero R.M., Avihingsanon A. et al.** – Viral dynamics of hepatitis B virus DNA in human immunodeficiency virus-1-hepatitis B virus coinfecting individuals: similar effectiveness of lamivudine, tenofovir, or combination therapy. *Hepatology*, 2009; 49(4):1113-1121