

# POSIBILE CAUZE DE EȘEC TERAPEUTIC ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI C LA PACIENȚI CU COINFECTIE VHC-HIV

## *Possible causes of therapeutic treatment failure of hepatitis C in patients with HCV-HIV coinfection*

Ștefan Lazăr<sup>1</sup>, Adriana Moțoc<sup>2</sup>, Cristiana Oprea<sup>1</sup>, Simona Erșcoiu<sup>1</sup>,  
Petre Calistru<sup>1</sup>, Emanoil Ceaușu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMF „Carol Davila“, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

### REZUMAT

În lume, coinfecția HIV-VHC a devenit în ultima vreme o problemă de sănătate publică din cauza numărului din ce în ce mai mare de pacienți coinfectați, mai ales în urma utilizării de droguri intravenoase. S-a dovedit că asocierea celor două infecții accentuează fibroza și grăbește evoluția către stadii finale ale bolii hepatice. Managementul complex al acestor pacienți include terapia psihologică, psihiatrică, terapie antiretrovirală și terapie specifică anti-HCV. Stabilirea momentului introducerii terapiei antiretrovirale, cât și a terapiei anti VHC, trebuie să țină cont atât de complianța pacientului, de statusul imunologic, de patologiile asociate și de posibilele interacțiuni medicamentoase ale acestor terapii.

Lucrarea de față prezintă câteva cazuri cu coinfecție HIV/VHC, care au primit tratament antiviral specific pentru hepatita C și la care nu s-a obținut răspuns virusologic susținut, încercând să deceleze posibile cauze de eșec terapeutic. A fost studiată evoluția sub tratament a unui număr de 7 pacienți monitorizați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” București, tratați cu Peg-Interferon și Ribavirină în perioada 2006-2013. La aceștia am constatat modificări clinico-biologice, imunologice (scăderea numărului de limfocite helper-CD4), cât și posibile interacțiuni medicamentoase cu terapia ARV care ar fi putut influența negativ rezultatul tratamentului. În acest context se impune o monitorizare atentă a pacienților din punct de vedere clinic și paraclinic ținând cont de particularitățile acestora și de posibilele interacțiuni medicamentoase ce pot influența negativ rata de succes a terapiei.

**Cuvinte cheie:** coinfecție HIV/VHC, droguri iv, tratament, eșec terapeutic

### ABSTRACT

In the world, HIV-HCV coinfection has lately become a public health problem due to the increasingly higher co-infected patients, especially due to intravenous drug use. It turned out that the combination of the two infections increases the fibrosis and hastens the evolution of the final stages of liver disease. Complex management of these patients include psychological therapy, psychiatric therapy antiretroviral and anti-HCV.

The timing of the introduction of antiretroviral therapy, and anti-HCV therapy should take into account both patient compliance, the immunological status of associated pathologies and possible drug interactions of these therapies.

This paper presents several cases with HIV-HCV coinfection treated for HCV treatment of hepatitis C in co-infected patients, which were not achieved sustained virologic response, we tried to detect possible causes of treatment failure. It was studied the response of a number of 7 patients monitored in Infectious and Tropical Diseases “Dr. Victor Babeș” Hospital, Bucharest, treated with Peg-Interferon and Ribavirin in 2006-2013. We observed biological changes, immunological (helper lymphocytes decreased CD4) and possible drug interactions with ARV therapy that could adversely affect the outcome of the treatment. In this context it requires careful monitoring of patients in terms of clinically and laboratory, considering their specific features and possible interactions that may adversely affect the success rate of therapy.

**Keywords:** coinfection, HIV, HVC, drugs i.v., treatment, therapeutic failure

Adresă de corespondență:

Dr. Ștefan Lazăr, UMF „Carol Davila“, Bulevardul Eroii Sanitari nr. 8, București, Cod Poștal 050474

## INTRODUCERE

În ultimul deceniu, patologia legată de coinfecția HIV-VHC a fost studiată în tot mai multe centre din lume și din România. Acest lucru se datorează prevalenței înalte a ambelor infecții pe glob.

Se estimează că în lume, există aproximativ 130 de milioane de persoane cu infecție VHC și 33,3 milioane de oameni care trăiesc cu infecție HIV. Se estimează, de asemenea, că aproximativ 4-5 milioane prezintă coinfecție cu ambele virusuri (1). În cazul coinfecției se înregistrează rate ridicate în rândul utilizatorilor de droguri pe cale intravenoasă (UDIV), cu rate de prevalență de până la 90%. Coinfecția este, de asemenea, frecventă în rândul hemofilicilor care au primit sânge contaminat sau produse de sânge înainte de apariția controalelor de securitate serologice de rutină pentru ambele virusuri în centrele de transfuziologie (1,2). Riscul de transmitere a VHC pe cale percutană este de 10 ori mai mare decât riscul de transmitere a HIV; prin urmare, o prevalență mult mai mare a VHC decât HIV-1 se constată în rândul consumatorilor de droguri injectabile (1,2). În Statele Unite și Europa de Vest prevalența infecției cu VHC variază între 72-95% la utilizatorii de droguri iv (1).

Odată cu introducerea terapiei antiretrovirale și mai ales a HAART (terapie antiretrovirală înalt activă), morbiditatea și mortalitatea legate de afecțiunile hepatice a cunoscut o creștere importantă la pacienții cu infecție HIV, în special pe seama coinfecției cu VHC. Acest fapt se datorează creșterii numărului de pacienți cu coinfecție, unei evoluții naturale îndelungate fără tratament a multor pacienți, dar mai ales succesului terapiei antiretrovirale care a scăzut în mod dramatic numărul infecțiilor oportuniste cu risc vital la acești bolnavi. Astfel, patologia hepatică la acești pacienți a avut o evoluție mai îndelungată și a putut fi studiată. La pacienții cu hepatită C coinfectați HIV s-a constatat o evoluție mai rapidă a fibrozei hepatice. În cazul bolnavilor cu monoinfecție VHC se consideră că 33% dintre ei evoluează spre ciroză hepatică în 20 de ani (3). O metaanaliză efectuată pe 27 de studii care a cuprins 7.666 pacienți a găsit o rată de două ori mai mare a cirozei hepatice la cei cu coinfecție HIV-VHC față de cei monoinfectați cu VHC (4). La pacienții coinfectați, cu niveluri normale ale TGP (ALT), s-a constatat că între 10 și 25% dintre ei prezentau fibroză hepatică severă sau chiar ciroză hepatică (5,6). Un alt studiu, prospectiv, efectuat timp de 20 de ani asupra foștilor consumatori de droguri iv a constatat o creștere a riscului de deces prin boală hepatică, în ciuda terapiei antiretrovirale

la pacienții cu coinfecție, față de cei monoinfectați HCV, prin accelerarea procesului de fibroză hepatică (7). În ceea ce privește riscul de deces prin boala hepatică, într-un studiu prospectiv cu o durată de 10 ani s-a constatat o rată a deceselor de 0,44 versus 2,04 la pacienții care au primit tratament, față de cei netratați pentru infecția cu virusul hepatitic C (8).

Se consideră că la persoanele co-infectate VHC/HIV procesul de fibroză hepatică este consecința acțiunii directe a celor două virusuri, a proceselor imunologice declanșate de prezența acestora (activare imună, apoptoză celulară, modificări în dinamica citokinelor pro și antiinflamatorii), dar și din cauza altor factori legați de infecția HIV (tratament antiretroviral, translocatii bacteriene, alte infecții).

Managementul pacienților cu coinfecție HIV-HCV este complex, dificil de standardizat, momentul inițierii terapiei anti HCV fiind încă un subiect larg dezbătut. Deoarece mulți dintre pacienți sunt consumatori activi de droguri i.v., cu complianță redusă la terapie și risc crescut de rezistență, inițierea terapiei antiretrovirale (TARV) este deseori temporizată. De asemenea, chiar și la pacienții care au sistat administrarea de droguri și la care s-a reușit inițierea TARV, inițierea tratamentului specific anti-HCV poate fi grevată de manifestările psihice caracteristice adicției de droguri sau de alte afecțiuni specifice. Cu toate acestea, indiferent de modalitatea de producere a ambelor infecții, tot mai mulți autori consideră că trebuie inițiat TARV, chiar mai devreme decât la pacienții cu monoinfecție HIV, pentru a îmbunătăți statusul imunologic al pacientului și a scădea rata de progresie a fibrozei hepatice (9,10). La acești pacienți tratamentul trebuie condus cu atenție întrucât există risc de progresie a bolii hepatice prin fenomenele de hepatotoxicitate induse de TARV. În privința tratamentului anti-VHC, în momentul de față se consideră că acesta poate fi început odată cu obținerea unei imunități celulare satisfăcătoare ( $CD4 > 350/mm^3$ ) și în absența unor afecțiuni oportuniste grave. O problemă importantă o constituie complianța la tratament a acestor bolnavi, mai ales în cazul foștilor consumatori de droguri i.v., care se vor confrunta cu multe probleme: autoadministrarea unui număr mare de medicamente, cu un orar fix, pe o perioadă îndelungată (48 de săptămâni), efecte adverse care uneori se pot suma cu cele ale TARV și o rată de succes incertă. În acest context se impune o abordare multidisciplinară a terapiei la acești bolnavi, care să includă, alături de medici, asistente, farmaciști, și asistenți sociali, psihiatri și psihologi. Un studiu recent (11) a evidențiat că o abordare

multidisciplinară în terapia cu Peg-IFN alfa 2a și Ribavirină a ameliorat rata de răspuns virusologic susținut (RVS) la pacienții monoinfecțiați cu VHC indiferent de genotip, conchizând că ar fi un factor predictiv de RVS mai important decât fibroza hepatică și polimorfismul genei IL 28 b. Ca exemplificare, la cei cu genotip 1 aceasta a crescut de la 48% la lotul de control la 62% la cei care au fost introduși în programul de suport multidisciplinar.

Un studiu prospectiv efectuat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București (12) în perioada 2007-2012 a evidențiat creșterea alarmantă a numărului de pacienți cu coinfecție HCV-HIV în special pe seama utilizatorilor de droguri i.v. Astfel, dintr-un număr de 551 pacienți nou descoperiți cu HIV, 55,9% erau coinfecțiați HCV, 51,2% recunoscând drept cale de transmitere administrarea intravenoasă a drogurilor. Din cei 282 de pacienți toxicomani cu infecție HIV, 97,5% prezentau anticorpi anti-HCV și 13,8% Ag HBs; triple infecții s-au evidențiat la 9,6% (HCV+ HBV+ HIV), infecții cvadruple (incluzând și HDV) apărând în 2,5% dintre cazuri. Comparativ cu rezultatele acestui studiu, conform *HIV/AIDS Surveillance Report in Europe 2011*, la nivel european transmiterea prin droguri i.v. a coinfecției HIV-HCV era de 38%, cu tendință ușoară de scădere.

## SCOPUL CERCETĂRII

Au fost studiate câteva cazuri de pacienți coinfectați HIV-VHC care au primit terapie pentru hepatita C și au avut eșec terapeutic cu scopul de a depista unele cauze de insucces ce ar putea fi evitate.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un număr de 7 pacienți care au primit tratament cu Peg-Interferon (alfa sau beta) și Ribavirină în perioada 2006-2013, conform schemelor de tratament recomandate de protocoalele CNAS de la vremea respectivă. Pacienții studiați aveau vârste cuprinse între 17 și 61 de ani la inițierea terapiei, aveau Ag HBs negativ și nu prezentau afecțiuni concomitente grave. Toți erau experimentați în tratamentul HIV. Cu excepția unui singur caz, pacienții aveau ARN HIV nedetectabil și valori ale limfocitelor CD4 > 350/mm<sup>3</sup>. Pentru niciunul dintre pacienți nu s-a dovedit că transmiterea ar fi fost prin administrare de droguri i.v.

## DESCRIEREA CAZURILOR

### Cazul 1

Pacientul în vârstă de 61 de ani era cunoscut cu coinfecție HIV-VHC din 2007, fiind încadrat în clasa clinico-imunologică C3, ca urmare a antecedentelor de TBC diseminat (ganglionar și pulmonar) și se află în tratament ARV cu Kivexa și Kaletra. La momentul inițierii tratamentului pentru hepatita C, avea viremie HIV nedetectabilă. ARN VHC la inițierea terapiei era de 6,61 log, prezenta valori ușor crescute ale TGP și trombocitopenie moderată. A primit tratament cu Peginterferon alfa 2 b 80 mcg/săptămână și Ribavirină 800 mg/zi, timp de 12 luni. Pe perioada tratamentului valoarea TGP s-a normalizat, s-a menținut trombocitopenia, dar valoarea limfocitelor TCD4+ a suferit o scădere marcată de la 585/mm<sup>3</sup> (22%) la 160/mm<sup>3</sup> (16,9%). La finalul tratamentului pacientul prezenta trombopenie marcată, valori normale ale TGP și ARN VHC nedetectabil. Pe perioada terapiei, în care a fost urmărit într-un centru județean, a avut o scădere marcată a indicelui de masă corporală (IMC) de la 19,6 la 14,5 (cu 25,5%!). După 6 luni de la încheierea tratamentului, valoarea ARN-VHC a fost detectabilă (5,43 log<sub>10</sub>), pacientul fiind considerat cu recădere. În acest moment s-a constatat creșterea valorii limfocitelor helper (TCD4+) spre valoarea de start, dar și reluarea citolizei hepatice; creșterea trombocitelor, dar cu valori mai scăzute față de valoarea inițială. (Figura 1)

Tratamentul a fost greu suportat de pacient, datorită scăderii marcate în greutate și a trombocitopeniei. Interesant de semnalat a fost scăderea marcată a valorii TCD4+ pe perioada terapiei, pe care nu am găsit-o citată în literatură, cu revenirea acesteia la valoarea bazală după finalizarea terapiei cu Peg-interferon și Ribavirină, pacientul rămânând sub aceeași TARV (Kivexa și Kaletra). De remarcat scăderea marcată a greutății corporale a pacientului (de la 54 la 38 kg), aici fiind probabil implicarea combinației de Ribavirină cu Lamivudină și Abacavir. Combinația Ribavirină+Lamivudină este citată în scăderea marcată în greutate (13). Scăderea în greutate a necesitat reducerea dozelor de Peg IFN și Ribavirină. Date din literatură (13) susțin că, acționând pe același substrat, Abacavir reduce fosforilarea Ribavirinei, cu efect în scăderea acțiunii terapeutice. Afirmativ, complianța la tratament a fost bună.

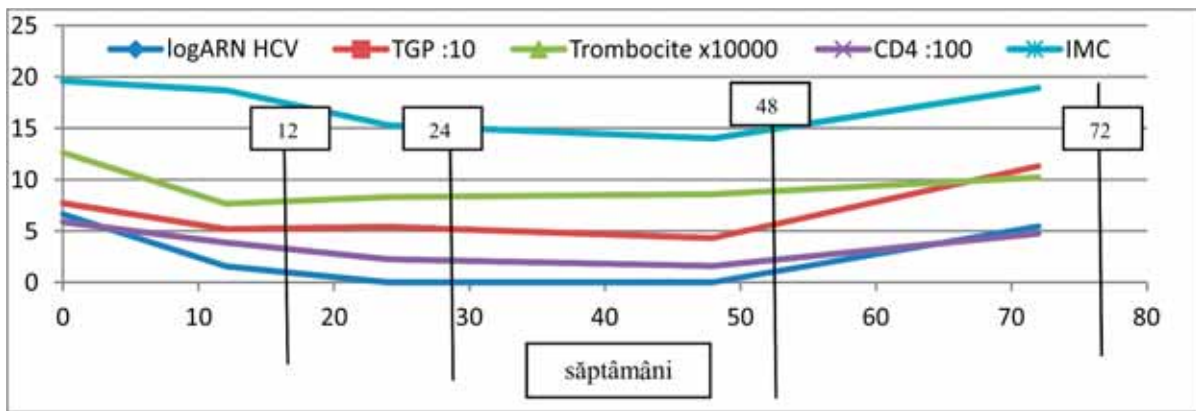


FIGURA 1. Evoluția ARN-VHC, CD4, TGP, trombocite și IMC la pacientul 1

## Cazul 2

Pacient în vârstă de 42 de ani, cunoscut cu infecție HIV din 2003 și VHC din 2005, încadrat în clasa clinico-imunologică C3, cu mai multe comorbidități (dislipidemie și obezitate IMC=35), era multiplu experimentat terapeutic, fiind, în momentul studiului, în TARV cu Kivexa+ Atazanavir/ritonavir + Maraviroc. La începerea tratamentului avea factori predictivi favorabili: valoare bună a TCD4+ (1135/mm<sup>3</sup>), fibroza hepatică nesemnificativă (F1), polimorfism IL28 b favorabil (CC). Factori nefavorabili puteau fi considerați sexul masculin și obezitatea. S-a inițiat biterapie anti-HCV în contextul căreia la 12 săptămâni de tratament nu s-a obținut o scădere >2 log<sub>10</sub> a valorii ARN-VHC. Cu toate acestea, pacientul a continuat tratamentul până la 24 de săptămâni, când, datorită prezenței ARN-VHC (3,8 log<sub>10</sub>) a fost considerat non-responder și s-a întrerupt terapia (Figura 2).

Evoluția clinică a pacientului sub tratament a fost bună. Pe perioada terapiei nu a mai avut citoliză hepatică (prezentă atât înainte, cât și după tratament), dar s-a constatat apariția hiperbilirubinemiei (pe seama fracției indirecte). Studiind interacțiunile medicamentoase, am constatat posibila implicare a combinației Ribavirină-Abacavir (studii controver-

sate) care duc la scăderea răspunsului la terapie la pacienții coinfectați, dar mai ales combinația Ribavirină-Atazanavir, care duce frecvent la hiperbilirubinemie, prin blocarea UGT A1 de către atazanavir, cu rol încă incert în efectul asupra tratamentului antiviral (13). Din analiza valorilor hematologice am constatat că nu au apărut scăderi ale niciunui din parametrii acestora, scăderi frecvent prezente în contextul tratamentului anti-HCV. Acest lucru ridică un semn de întrebare asupra complianței la tratament a pacientului, în contextul menținerii dozelor optime terapeutice ale medicației antivirale (Figura 3).

## Cazul 3

Pacientă în vârstă de 46 de ani era cunoscută cu infecție HIV din 1997 și cu VHC din 2004 și se afla în clasa clinico-imunologică B2, fiind multiplu experimentată TARV. La momentul inițierii terapiei anti HCV se afla în tratament antiretroviral cu Kivexa și Saquinavir/Ritonavir, având un status imunologic bun, viremie HIV nedetectabilă, dar prezenta episoade de creștere a valorilor amilazelor serice (pancreatită cronică). După începerea tratamentului, în paralel cu scăderi moderate ale hemoglobinei s-au produs și scăderi marcate ale valorilor

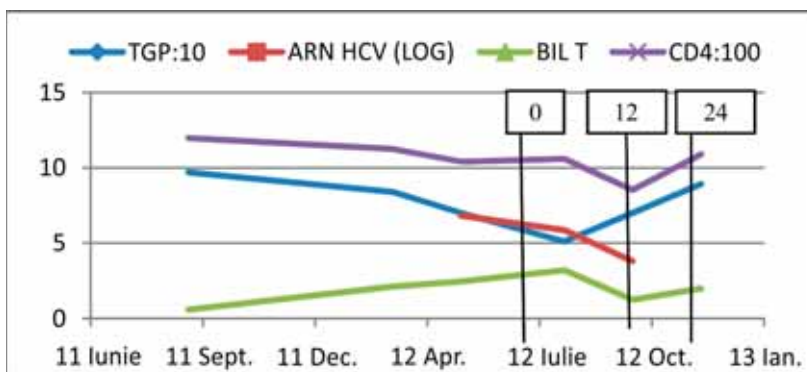


FIGURA 2. Evoluția ARN-VHC, CD4, TGP, BIL T la pacientul 2

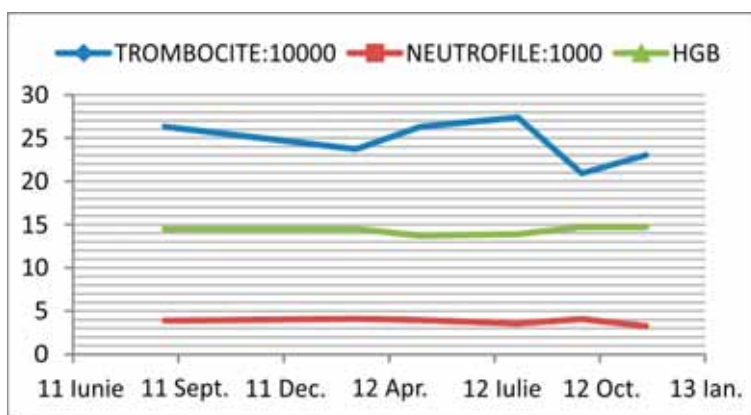


FIGURA 3. Evoluția parametrilor hematologici la pacientul 2

trombocitelor și neutrofilelor. De aceea, după o lună de la inițiere a fost necesară scăderea dozelor, cu înjumătățirea Peg-IFN și reducerea de la 800 la 600 mg a dozei zilnice de Ribavirină. Pacienta a prezentat în permanență valori crescute ale amilazei serice (Figura 4). Pe parcursul terapiei a necesitat administrări repetate de Filgrastim pentru menținerea unor valori acceptabile a neutrofilelor sangvine. Virusologic s-a înregistrat eșec la 12 săptămâni (non-responder), valoarea ARN HCV scăzând doar de la 5,69 la 4,48  $\log_{10}$ . Cu toate acestea, bolnava a continuat prin decizie proprie tratamentul încă 8 săptămâni, accentuarea reacțiilor adverse impunând sistarea tratamentului. În privința interacțiunilor medicamentoase, doar combinația Abacavir-Ribavirină ar fi putut influența negativ efectul terapiei.

#### Cazul 4

Pacient în vârstă de 53 de ani, diagnosticat în 2003 cu infecție HIV și în 2008 cu VHC, cunoscut cu diabet zaharat (în tratament cu antidiabetice orale), încadrat în clasa clinico-imunologică C3 (cu antecedente de toxoplasmoză cerebrală) se afla în TARV cu Combivir și Atazanavir/Ritonavir. Bolna-

vul prezenta lipodistrofie, valori moderat crescute ale bilirubinei (probabil din cauza tratamentului cu Atazanavir/Ritonavir) și valori moderat crescute ale ALT/TGP. La începerea tratamentului pacientul avea viremie HIV nedetectabilă și o valoare a TCD4+ de 650/mm<sup>3</sup>. Factori predictivi negativi au fost considerați: heterozigotism (CT) în gena IL 28 B și o valoare crescută a ARN-VHC (6,81  $\log_{10}$ ). Fibroza hepatică era F2 (METAVIR). Sub tratament pacientul a prezentat o accentuare progresivă a icterului, cu scădere moderată a valorilor hematologice care nu au impus scăderea dozelor de Peg-IFN sau Ribavirină. La săptămâna 12 a avut o scădere sub 2  $\log_{10}$  a ARN VHC ceea ce a impus întreruperea terapiei, pacientul fiind nonresponder. (Figura 5)

Conform graficului de mai sus se constată o evoluție favorabilă a citolizei hepatice, dar se observă influența directă a terapiei asupra valorii bilirubinei, precum și o probabilă evoluție necontrolată a diabetului zaharat. Posibile episoade de hipoglicemie au fost greu de surprins, întrucât nu există evaluarea permanentă a glicemiilor la un astfel de pacient. Interacțiunile medicamentoase în

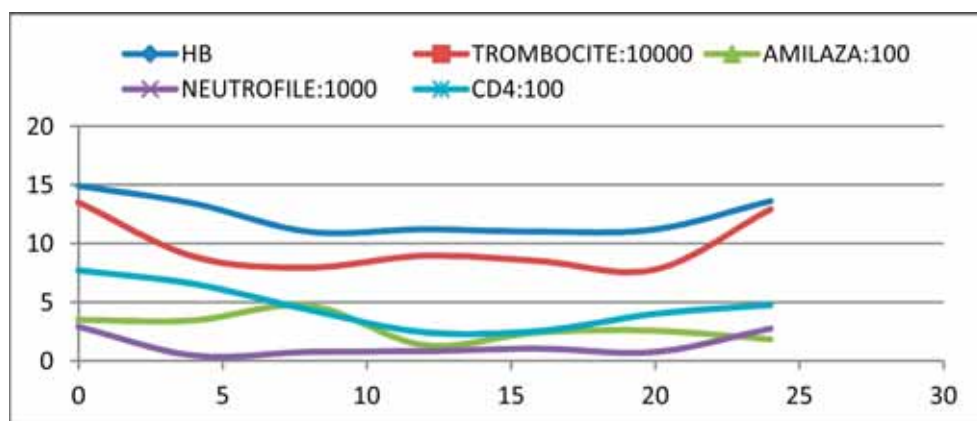


FIGURA 4. Evoluția CD4, amilazei și a parametrilor hematologici la pacienta 3

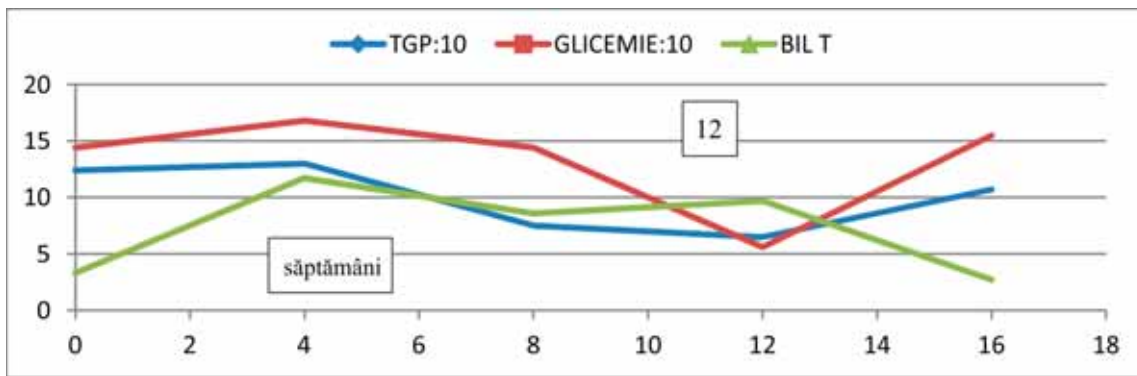


FIGURA 5. Evoluția TGP, glicemie și BIL T la pacientul 4

acest caz sunt legate de Zidovudină, Interferon și Ribavirină, pe care autorii o consideră de evitat (13), din cauza riscului de anemie severă (care nu s-a produs în acest caz). În ceea ce privește icterul, combinația de Atazanavir/Ritonavir poate genera hiperbilirubinemie, care în acest caz a fost evident accentuată de introducerea Ribavirinei, valorile revenind la cele inițiale după scoaterea acestui medicament din schema terapeutică.

### Cazul 5

Pacienta în vârstă de 17 ani, depistată cu infecție HIV în anul 1995, făcând parte din cohorta de copii cu infecție HIV transmisă pe cale parenterală înainte de anii '90, a fost diagnosticată cu infecție VHC în 2003. Din istoric am reținut pneumonii recurente și un episod de pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*. La momentul inițierii biterapiei anti VHC (2006) era încadrată în clasa clinico-imunologică C3, avea ARN HIV nedetectabil, limfocite TCD4+ >1000/mm<sup>3</sup>, ICM 22,5 și fibroză hepatică ne semnificativă (F0-F1 METAVIR). Pacienta se află în TARV cu Trizivir și Nelfinavir. A primit

tratament cu Peg-IFN 80 mcg/săpt. și Ribavirină 800 mg/zi. Pe perioada tratamentului nu au fost necesare reduceri ale dozelor. Scăderea valorilor ARN-VHC a fost nesatisfăcătoare, motiv pentru care tratamentul a fost întrerupt la 12 săptămâni, pacienta fiind considerată non-responder.

Din graficul de mai sus (Figura 6) se constată păstrarea valorilor hemoleucogramei în limite normale, cu o scădere în prima săptămână a parametrilor și revenirea lor ulterioară. Viremia VHC a avut o variație ne semnificativă la săptămâna 4, tendință care s-a menținut până la sistarea tratamentului. Anumiți factori predictive nefavorabili au fost: coadministrarea zidovudinei cu tratamentul anti VHC (necunoscută pe deplin în 2006) și posibila interferență a abacavirului cu această terapie.

### Cazul 6

Pacienta în vârstă de 19 ani, din cohorta de copii infectați HIV în primii ani de viață, a fost diagnosticată cu infecție HIV în 1998 și VHC în 2004. La momentul inițierii terapiei anti VHC pacienta era încadrată în clasa clinico-imunologic C3, fiind

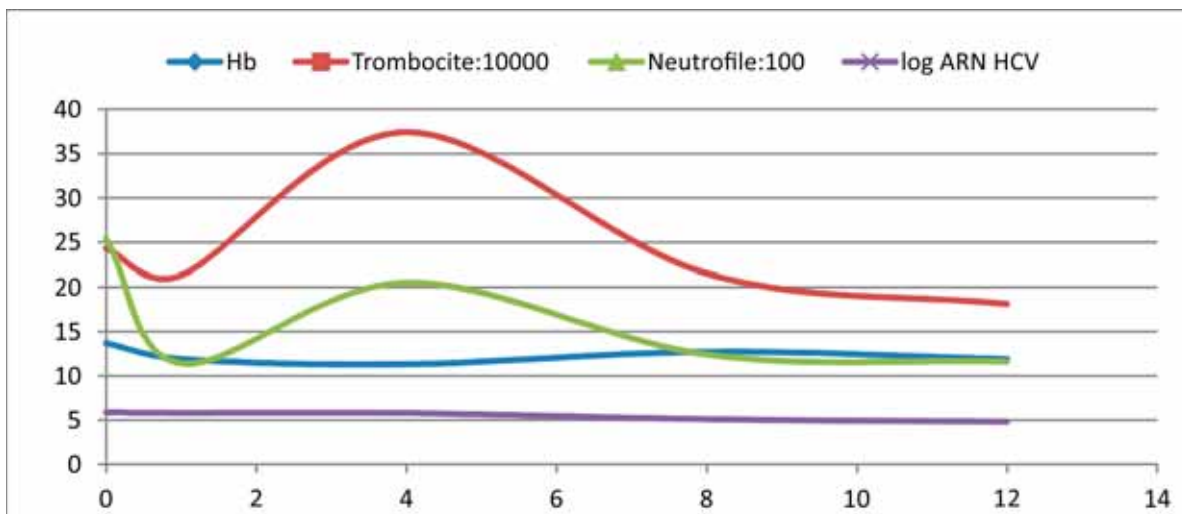


FIGURA 6. Evoluția ARN-VHC și a parametrilor hematologici la pacienta 5

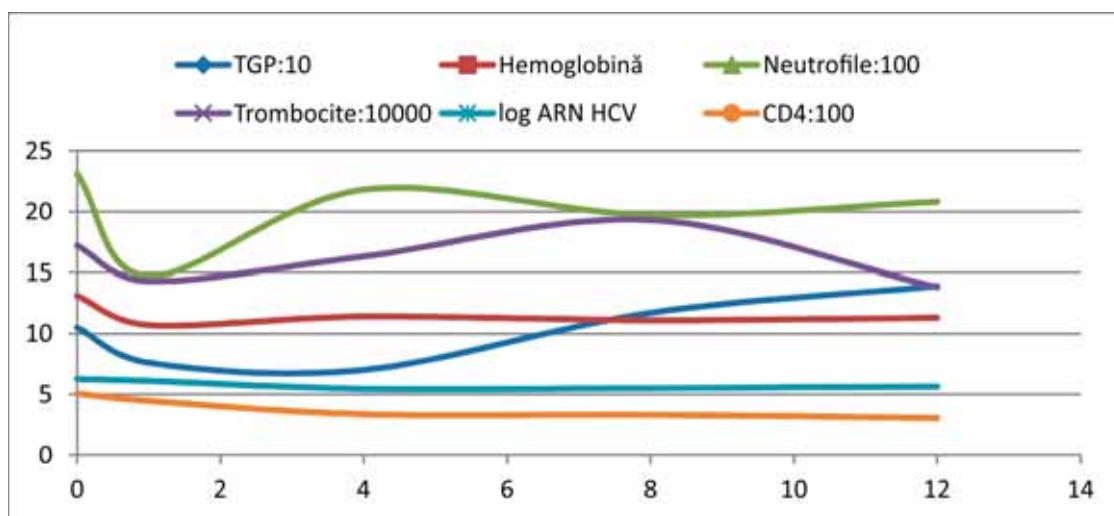


FIGURA 7. Evoluția ARN-VHC, CD4, TGP și a parametrilor hematologici la pacienta 6

în TARV cu Lamivudina, Abacavir și Efavirenz din 2006. Viremia HIV era nedetectabilă, iar statusul imunologic bun (TCD4+ de 505/mm<sup>3</sup>), dar pacienta prezenta o hipotrofie ponderală importantă (IMC=16,5). Viremia VHC de la inițierea tratamentului a fost de 1.800.000 UI (6,25 log<sub>10</sub>), iar fibroza hepatică minimă (F1). S-a inițiat tratamentul hepatitei C cu Peg Interferon alfa 2b cu 50 mcg/săpt. și Ribavirina 600 mg/zi (doza recomandată de producător pentru această greutate fiind de 800 mg/zi) (14). Sub tratament, pacienta a prezentat anemie moderată, fără scăderi marcate ale numărului de trombocite și neutrofile, dar cu scăderea valorii limfocitelor TCD4+, observată și în cazul altor pacienți relațiați în lucrarea de față.

În Figura 7 se observă că, în prima săptămână, parametrii hemogramei s-au modificat semnificativ, dar această tendință nu s-a menținut cu excepția anemiei moderate. Dacă în primele 4 săptămâni valoarea TGP s-a normalizat, reparația ulterioară a citolizei poate semnifica reluarea replicării virale. În cele 12 săptămâni de tratament, scăderea încăr-

căturii virale VHC a fost nesemnificativă, terapia fiind sistată și pacienta declarată nonresponder. În acest caz, interacțiunile medicamentoase ale Abacavir cu Peg-Interferon și Ribavirina sunt cele descrise mai sus (13).

#### Cazul 7

Pacienta în vârstă de 19 ani, cu infecție HIV transmisă pe cale parenterală în primii ani de viață (depistată în 1994), a fost diagnosticată cu coinfecție VHC în 2003. În momentul inițierii terapiei pentru hepatita C era clasificată B3 și se afla în tratament antiviral cu Trizivir + Nelfinavir. La inițierea terapiei anti-VHC prezenta o încărcătură virală HIV de 166.000 copii/ml și un nivel TCD4+ de 285/mm<sup>3</sup>. Indicele de masă corporală era de 19,5. Pacienta nu avea alte afecțiuni decelabile clinic, cu excepția unor infecții urinare recurente care s-au manifestat și pe perioada tratamentului.

Evoluția parametrilor hematologici nu a pus probleme de reducere a dozelor terapeutice sau de necesitate a stimulării neutrofilelor sau hemoglo-

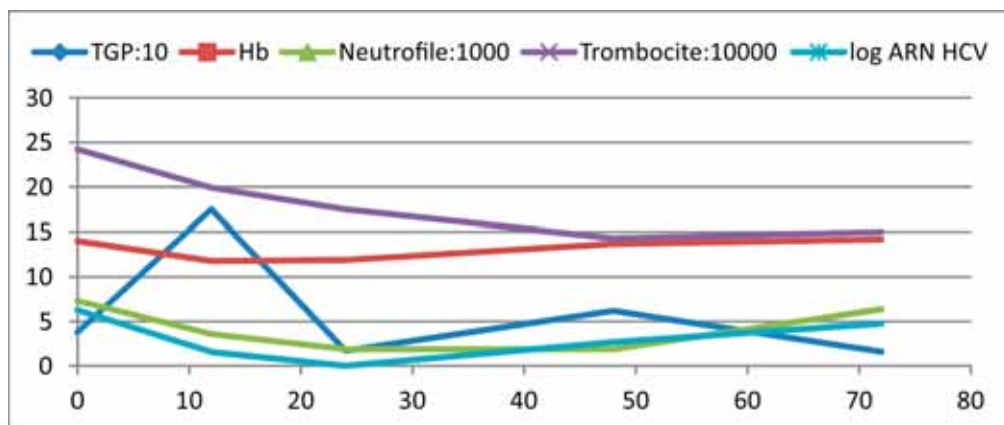


FIGURA 8. Evoluția ARN-VHC, TGP și a parametrilor hematologici la pacienta 7

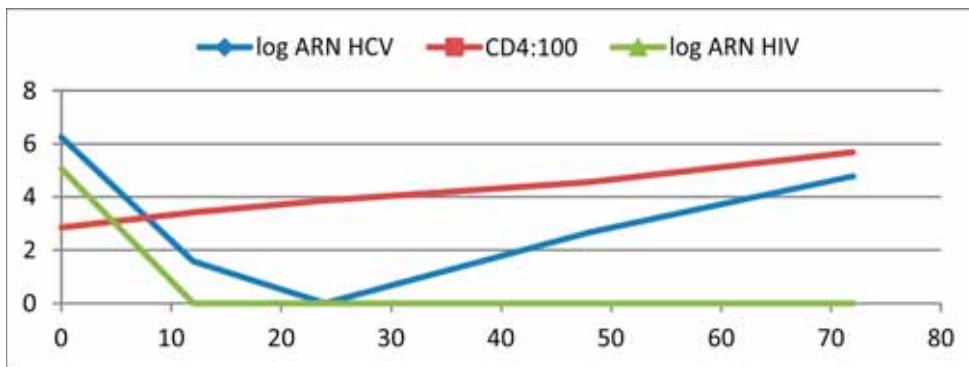


FIGURA 9. Evoluția ARN-VHC, ARN-HIV și CD4 la pacienta 7

binei. TGP a avut o creștere inițială cu normalizare ulterioară. (Figura 8)

Valorile ARN HIV și a limfocitelor TCD4+ nu au fost influențate de tratamentul infecției VHC (Figura 9). Evoluția în acest caz arată o neinfluențare reciprocă a celor două terapii inițiate simultan. Profilul de evoluție sub tratamentul anti VHC a fost de breakthrough la 48 de săptămâni.

## DISCUȚII

În lotul studiat au fost cuprinși 7 pacienți (3 bărbați, 4 femei), multiplu experimentați TARV, care au primit tratament pentru hepatită C. Doar un singur pacient a obținut răspuns virusologic la 48 de săptămâni, restul fiind considerați non-responderi. Patru pacienți au prezentat hepatocitoliză la inițierea terapiei, remisă sub tratament și reluată odată cu oprirea acestuia. La doi pacienți am constatat scăderea nivelului limfocitelor TCD4+, aparent neinfluențată de alți factori externi, cu creșterea ulterioară a acestora la sistarea terapiei. Patru pa-

cienti au avut anemie, care nu a necesitat scăderea dozei de Ribavirină, trombocitopenia întâlnindu-se la 2 pacienți (unul și cu neutropenie severă). La 2 pacienți, la care valorile parametrilor hematologici nu au avut modificări evidente, s-a constatat o scădere aproape nesemnificativă a ARN VHC. În toate cazurile poate fi bănuită o interacțiune între TARV și terapia anti VHC.

În tabelele de mai jos (1 și 2) s-au sintetizat efectele tratamentului și posibilele interacțiuni medicamentoase care ar fi putut afecta succesul terapiei. Am utilizat scara OMS (15) pentru scăderea valorilor indicilor hemogramei legate de toxicitatea medicamentoasă, având în vedere pacienții cu valori crescute ale ARN-VHC la inițierea terapiei, scăderea valorilor limfocitelor TCD4+ și necesitatea reducerii dozelor de medicamente.

## CONCLUZII

Coinfecția HIV-VHC reprezintă o provocare în privința managementului terapiilor antivirale la

TABELUL 1. Factori care pot influența răspunsul la terapia anti VHC

	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3	Cazul 4	Cazul 5	Cazul 6	Cazul 7
Anemie	0	0	1	1	0	1	0
Trombocitopenie	1	0	2	0	0	0	0
Neutropenie	2	0	2	1	0	0	0
Scădere CD4	-72,7%	-10%	-68,3%	-24,1%	nu	-31,8%	+59,6%
ARN – VHC > 700.000 ui (start)	da	da	da	da	da	da	da
Creștere bilirubină	nu	da	nu	da	nu	nu	nu
Scădere în greutate	-29,7%	5%	nu	nu	nu	5%	5%
Reducere Peg-Ifn	25%	nu	50%	nu	nu	nu	nu
Reducere ribavirină	25%	nu	25%	nu	nu	nu	nu
Concluzii	R*	NR**	NR	NR	NR	NR	BT***

R\* = relapser; NR\*\* = nonresponder; BT\*\*\* = breakthrough

TABELUL 2

Interacțiuni medicamentoase	Caz 1	Caz 2	Caz 3	Caz 4	Caz 5	Caz 6	Caz 7
AZT + Peg/RBV				++	++		++
ABC + RBV	+	+	+		+	+	
3TC + RBV	+						
AZT + RBV		+					
AZT+ RBV				+			

AZT – zidovudină, ABC – abacavir, 3TC – lamivudină, RBV – ribavirină



acești pacienți. Odată cu introducerea terapiei anti-retrovirale înalt active (HAART), care a redus influența altor afecțiuni, patologia hepatică, mai ales prin coinfecție cu virusuri hepatice a trecut în prim plan. Astfel, morbiditatea prin boala hepatică a devenit una dintre cele mai importante provocări cu care se confruntă medicii chemați să trateze acești pacienți. Transmiterea virusului HIV alături de VHC, în special prin drogurile intravenoase, a dus la creșterea alarmantă a numărului acestor bolnavi. Acest lucru implică un efort deosebit nu numai din partea corpului medical, ci a întregii societăți, fiind necesare atât măsuri educative și profilactice, cât și o cooperare largă. În tratarea acestor pacienți este necesară atât o colaborare strânsă între medici cu specialități diverse (infecționist, hepatolog, neurolog, cardiolog, psihiatru), dar și a acestora cu psihologi, asistenți sociali, specialiști în lupta anti-drog, pentru o cât mai bună abordare multidisciplinară.

În acest context putem parafraza un vechi „dicton“ științific care spune că, atunci când dovezile sunt puține există, multe opinii ferme. Spre deosebire de pacienții monoinfectați VHC, experiența terapeutică în cazul coinfecțiilor este mult mai redusă.

Neexistând în momentul de față un consens în privința momentului inițierii terapilor pentru cele două infecții, schemelor de TARV optim, criteriilor de includere a pacienților în terapie, medicii curanți trebuie să țină seama de foarte multe particularități ale pacienților. Astfel, stabilirea oportunității și alegerea momentului optim de tratament vor fi legate de complianța pacientului (dificil de cuantificat), absența unor afecțiuni grave concomitente, un nivel TCD4+ acceptabil (peste 350 limfocite/mm<sup>3</sup>), eventual și de alți factori predictivi (fibroză hepatică redusă, polimorfism IL28 favorabil). De asemenea, rămâne să fie studiată problema interacțiunilor medicamentoase. Un rol important în obținerea unui răspuns favorabil îl joacă cu siguranță și managementul cât mai adecvat al reacțiilor adverse, care va asigura o aderență optimă.

Deoarece, în momentul de față, paleta de medicamente antivirale pentru VHC s-a diversificat, existând tripla terapie (inhibitori de protează alături de Peg-IFN și Ribavirină) și se vor aproba în viitorul apropiat noi molecule care vor permite terapia „interferon free“, se pune problema utilizării corecte a acestora.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Alter M.J.** – Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006, 44(1 Suppl):S6-9
2. **Thomas D.L., Seeff L.B.** – Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9(3):383-98, vi.
3. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents** – Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2009. p. 1-161
4. **Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D.** – Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008, 22(15):1979-91
5. **Martin-Carbonero L., de Ledinghen V., Moreno A., et al.** – Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat* 2009, 16(11):790-5
6. **Maida I., Soriano V., Barreiro P., et al.** – Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007, 23(6):801-4
7. **Smit C., van den Berg C., Geskus R., et al.** – Risk of hepatitis related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfecting drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 47(2):221-5
8. **Sanmartin R., de Felipe E., Tor J., et al.** – Effect of liver fibrosis on long-term mortality in HIV/hepatitis C virus-coinfecting individuals who are evaluated to receive interferon therapies in the highly active antiretroviral therapy era
9. **Sulkowski M.S.** – Management of hepatic complications in HIV infected persons. *J Infect Dis* 2008, 197 Suppl 3:S279-93.
10. **Pascual-Pareja J.F., Caminoa A., Larrauri C., et al.** – is associated with lower hepatic necroinflammatory activity in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients with CD4 cell count of more than 350 cells/microl at the time of liver biopsy. *AIDS* 2009, 23(8):971-5
11. **C. Carrión J.A., Gonzalez-Colominas E. et al.** – A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis.
12. **C.A. Oprea, S.M. Ersoiou, R. Radoi, et al.** – Late presentation in newly diagnosed HIV infected patients in a Romanian regional center. 14<sup>th</sup> European AIDS Conference, Oct 2013.
13. <http://www.hep-druginteractions.org/Interactions.aspx>
14. [http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/Pegetron-PM\\_E.pdf](http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/Pegetron-PM_E.pdf)
15. [http://www.chu-besancon.fr/3c/tox\\_med\\_chimio\\_fev07.pdf](http://www.chu-besancon.fr/3c/tox_med_chimio_fev07.pdf)