

**I.O.S.U.D UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ U.M.F CRAIOVA

**Reacțiile adverse tardive și aderența la tratamentul pe termen lung cu
antiretrovirale la pacienții infectați cu HIV-1 în copilăria mică**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător științific:

Prof. univ. dr. Gheonea Cristian

Student doctorand:

Dr.Stănescu Mariana

Craiova

2020

CUPRINS

Pag.

1.	Introducere	1
2.	Stadiul actual al cunoașterii	2
3.	Contribuții proprii.....	2
	3.1. Substudiu I	
	3.2. Substudiu II	
4.	Discuții.....	4
5.	Concluzii.....	5

1.INTRODUCERE

Cursul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) a fost transformat în mod dramatic prin succesul terapiei antiretrovirale de la o infecție universal fatală până la o boală cronică gestionabilă.(1) . Efectele toxice cumulate de la expunerea la medicamente antiretrovirale de zeci de ani pot provoca tulburări metabolice relevante clinic și leziuni de organ.(2) Terapia antirevirală extrem de activă (HAART) a prelungit supraviețuirea persoanelor infectate cu HIV și a îmbunătățit calitatea vieții acestora.(3) La nivel mondial, România ocupă o poziție unică prin modul și vârsta de infectare cu HIV în perioada 1985-1990, supraviețuitorii din această categorie constituie astăzi cea mai mare parte a bazinului național de infecție.(4) Această cohortă a experimentat infecția cu HIV în perioada copilăriei, adolescenței și se află actual la vârsta adultă(5). Adolescenții seropozitivi HIV, infectați orizontal în copilărie, sunt multiexperimentați, cu efecte secundare pe termen lung ale tratament antireviral (TARV): dislipidemie, alterarea metabolismului glucozei, lipodistrofie.(6) Prin urmare , determinarea relațiilor de cauzalitate este extrem de provocatoare datorită interacțiunii complexe dintre infecția virală, TARV și mulți factori de mediu.(7)

În demersul științific mi-am propus : descrierea relației dintre medicația antirevirală pe termen lung, la pacienții infectați cu HIV-1, parenteral în copilăria mică, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a Infecției HIV/SIDA din Craiova(CRC), perioada 1987-2016, corelată cu vârsta și o serie de efecte medicale negative (efecte adverse) pozitive (prelungirea duratei de viață, reducerea complicațiilor și co-morbidităților clasice) ; evaluarea aderenței , identificarea factorilor ce se corelează pozitiv sau negativ cu aderența la tratament antireviral și factori psihologici: non-aderența, tulburări de dispoziție, depresie, anxietate și evaluarea în condițiile medicațiilor complexe, a impactului tratamentului antirevital asupra calității vieții, nivelului educațional, condiții socio-economice, serviciu, interferențe familiale a pacienților infectați cu HIV în copilăria mică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stadiul actual al cunoașterii cuprinde notiuni despre etiologia infecției HIV, morfologia virusului HIV, heterogenitatea moleculară HIV, despre patogenie, mecanisme imunopatologice, epidemiologia infecției HIV la nivel mondial și național, procesul epidemiologic (sursa de infecție, diagnosticul infecției cu HIV, aspecte clinice în infecția HIV/SIDA (infecția acută HIV, stadiul asimptomatic, stadiul timpuriu/mediu de infecție, stadiul tardiv) clasificarea infecției cu HIV la adult/ adolescenți, clasificarea infecției cu HIV pediatrice, arsenalul și strategiile terapeutice în infecția HIV/SIDA, dintre reacțiile adverse asociate tratamentului antiretroviral , am detaliat reacțiile adverse pe termen lung și anume sindromul metabolic, ce cuprinde toxicitatea mitocondrială, acidoza lactică, lipodistrofia, dislipidemia, rezistența la insulină. Aderența: definiție, descrierea factorilor ce favorizează nonaderența, strategii pentru îmbunătățirea aderenței, și depresia.

3. CONTRIBUȚII PROPRII

În anul 1989, în România s-a evidențiat o epidemie dramatică: epidemia copiilor infectați HIV. În perioada iulie 1989-decembrie 1990 s-au raportat 1.094 de cazuri pediatrice de infecție HIV, reprezentând jumătate din cazurile de infecție HIV ale copiilor din Europa. Copiii cu vârsta sub 3 ani reprezentau 97% din cazuri, cei instituționalizați 62%. Studiile epidemiologice au arătat că marea majoritate a copiilor s-au infectat cu HIV prin transmitere orizontală/nosocomial, prin intermediul echipamentelor medicale nesterilizate sau prin transfuzii de sânge netestat în prealabil, ca accident epidemiologic. S-a constituit așa numita “ cohortă românească” de copii infectați cu HIV prin transmitere parenterală. %(8,9,10). Tranziția adolescentului HIV pozitiv , de la serviciile de îngrijire pediatrică spre serviciile de îngrijire de tip adult, trebuie sa fie un proces atent planificat, care să ia în calcul toții factorii medicali și psihosociali. Există mai multe modele de tranziție, cheia unei tranziții de succes fiind o abordare flexibilă, adaptată nevoilor individuale ale adolescentului. (11).

Studiul urmărește evaluarea ponderii reacțiilor adverse tardive la TARV, datele fiind culese din dosarele pacienților și foi de observație, baza de date electronică a Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a Infecției HIV/SIDA din Craiova, și prin aplicarea unor chestionare, unui număr de pacienți, ce-și propun să evalueze aderența la TARV, identificarea factorilor ce se corelează pozitiv sau negativ cu aderența la tratament și

impactul acestora asupra stării de sănătate. Pentru prelucrarea datelor s-au folosit pachetele software MICROSOFT EXCEL EP, modulul Data Analysis Descriptive Statistics. Înregistrarea cu ajutorul programului EXCEL a datelor despre pacienți a produs baza de date inițială, din care s-au extras aspectele semnificative ale acestui studiu. Lotul principal cuprinde 729 pacienți, (cumulat: pacienți în viață, pierduți din evidență și decese) din care au fost extrase subploturile în funcție de temele abordate.

3.1 Substudiu I efectuat , pe un subplot de 131 PIH infectați parenteral în copilăria mică, subplot extras din lotul cumulativ prezentat anterior. Am analizat un număr de 228 pacienți infectați cu HIV (PIH) aflați în TARV din județul Dolj, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a infecției HIV/SIDA din Craiova, comparând efectele adverse la PIH infectate parenteral cu cele întâlnite la PIH infectați pe alte căi.

Rezultate

Din analiza datelor, am constatat că 64% din PIH aflate în TARV aparțin grupei de vârstă 25-29 ani, distribuție aproximativ egală pe sexe, ca 54,8% dintre PIH aflați în TARV provin din mediul urban și 45,2% PIH aflați în TARV provin din mediul rural, repartitia după modalitatea de infectare cu HIV a evidențiat un procent ridicat de 57,45% de PIH cu transmitere pe cale parenterală în copilăria mică și un procent de 37,72% pe cale sexuală. Cei mai mulți PIH (73,25%) erau multiexperimentați la TARV, cu o durată medie a terapiei de 10 ani, repartitia în funcție de nivelul Ly CD4+ la momentul studiului arată că cca 50% dintre PIH aveau CD4+ >500 celule/mm³ , evaluarea virusologică a lotului de studiu a arătat o mediană a VL- HIV de 1500 copii/ ml, un număr de 138 PIH (60,5%) având viremia nedetectabilă , s-a inițiat TARV la 21 PIH și au fost schimbate regimurile ARV la 33 PIH, 163 PIH (71,4%) având cel puțin o modificare de laborator compatibilă cu dislipidemia.

3.2 Substudiu II –în acest substudiu mi-am propus evaluarea aderenței la TARV la pacienții cu infecție HIV/SIDA, evidențierea unor factori ce se corelează pozitiv sau negativ cu aderența la tratament, identificarea unor relații între statusul clinic și imuno-virusologic al pacientului infectat cu HIV și nivelul aderenței la TARV, inventarierea principalelor motive de non-aderență la TARV, comparând pacienți infectați parenteral cu, cei infectați pe cale sexuală.

Material și metodă: studiu retrospectiv, și prospectiv prin aplicarea chestionarului de aderență.

Rezultate : distribuția pe sexe aproximativ egală, dar PIH neaderenți, în număr mai mare de sex feminin, calea probabilă de infectare cu HIV a fost parenterală, în copilăria mică, pentru cca 60 % dintre pacienții lotului studiat, suferințele clinice asociate infecției cu HIV sunt întâlnite în proporții variabile la această categorie de pacienți, putând influența nivelul de aderență la TARV, s-a constatat că 54,8% din PIH aveau o aderență bună ($\geq 95\%$) , 22,2% dintre PIH aveau o aderență medie (80-95%), 23% din PIH erau neaderenți la TARV (<80%), un număr mai mare de pacienți infectați pe cale sexuală aveau aderență bună comparativ cu

cei infectați parenteral, în timp ce în cadrul pacienților infectați parenteral era mai mare proporția pacienților non-aderenți la TARV, PIH cu școlarizare ≥ 8 clase având o aderență mai bună comparativ cu cei cu școlarizare < 8 clase, 59,3% dintre PIH erau consumatori de alcool, iar 41,7% au declarat că nu consumă alcool sau consumă rar, că numărul mare de comprimate are un impact negativ asupra aderenței la TARV, 11 PIH au fost diagnosticați cu depresie, 38 de PIH au avut suferințe severe (boli oportuniste, boli maligne) care au necesitat spitalizare, corelație înalt semnificativ statistică între nivelul aderenței la TARV și VL-HIV.

Discuții

Primul studiu- în opinia experților : dislipidemia este o problemă comună în PIH.(12) Persoanele infectate cu HIV au un risc excesiv de boală cardiovasculară (BCV) în comparație cu populația generală(13). Scopul acestui studiu a fost identificarea reacțiilor adverse tardive întâlnite la lotul studiat, acestea fiind predominante de dislipidemie . O mare parte a riscului de evenimente cardiovasculare pare să fie rezultatul anomaliilor lipidice ce caracterizează persoanele seropozitive. Anomaliile lipidice pot fi legate fie de infecția virală, fie de HAART, fie de ambele. Pacienții tratați cu HAART prezintă un profil lipidic aterogen compus din niveluri scăzute de colesterol HDL, hipertrigliceridemie și niveluri crescute de colesterol LDL (14), în studiul prezentat se observă , că la pacienți în TARV ≥ 2 linie TARV, colesterol LDL 120 mg/dl(52,5%). La pacienți în TARV de primă linie, dintre parametri metabolici valoarea colesterol HDL < 40 mg/dl a fost 47,5% comparativ cu PIH în TARV > 2 linie TARV 25,9%.(p=0,03)

În privința studiului cu numărul doi, am întâlnit o corelație între mediul de domiciliu al PIH și nivelul aderenței, PIH din mediul rural fiind mai frecvent non-aderenței comparativ cu cei din mediul urban, fapt explicabil probabil prin dificultatea celor din mediul rural de a parcurge distanțe mai mari de la domiciliu la Centrul Regional (timp, costuri financiare), acest factor fiind identificat și în alte studii.(15) Nivelul educațional al PIH poate avea impact asupra AD la TARV, PIH cu școlarizare medie și superioară având o mai bună comunicare cu medicii și personalul care îi îngrijesc, înțeleg mai bine informațiile referitoare la boală și la importanța AD. (16)PIH care erau căsătoriți sau erau într-o relație stabilă erau într-o proporție mai mare cu AD bună comparativ cu PIH care nu aveau întemeiată o familie. Schema de tratament, numărul de comprimate și durata TARV sunt factori importanți care pot influența AD. Am găsit corelații între numărul de comprimate și nivelul AD, PIH cu număr mai mic de comprimate în schema ARV fiind mai aderenți, similar cu datele din alte studii.(17,18) Aderența optimă la terapia antiretrovirală (ART) este esențială pentru obținerea supresiei virale și a rezultatelor pozitive asupra sănătății persoanelor infectate cu HIV.(19)

Concluzii substudii

1. Pacienții infectați cu HIV, aflați în tratament antiretroviral atât de primă linie cât și cu 2 sau mai multe scheme ARV prezintă niveluri crescute de LDL colesterol.
2. Dislipidemia a fost întâlnită la tineri în procente similare cu adulții HIV pozitivi, la aceasta contribuind probabil și durata infecției cu HIV, durata și tipul schemelor ARV utilizate.
3. Pentru monitorizarea infecției cu HIV și a tratamentului antiretroviral, este necesar ca examenul cardiologic să facă parte din evaluarea periodică a tinerilor infectați cu HIV în copilăria mică.
4. Pacienții infectați sexual cu HIV au avut un nivel mai bun al AD comparativ cu cei infectați parenteral, în copilăria mică
5. Non-aderența s-a corelat cu imunodepresia avansată și viremie HIV detectabilă
6. Din punct de vedere al statusului marital, pacienții neaderenți au fost mai frecvent cei necăsătoriți, iar ca și mediu de proveniență cei din mediul rural sunt mai neaderenți
7. Durata de tratament antiretroviral, peste 10 ani s-a corelat cu nivelul scăzut de aderență.
8. Motivele exprimate de pacienți infectați cu HIV ce au condus la non-AD au fost uitarea și oboseala terapeutică.

Cuvinte cheie: tratament antiretroviral, reacții adverse, aderență

BIBLIOGRAFIE SLECTIVĂ

1. Linda A. Battalora, Benjamin Young, and Edgar T. Overton- Bones, Fractures, Antiretroviral Therapy and HIV. 2014 Feb;16(2):393. Current Infectious Disease Reports
2. Steven G Deeks, MD Correspondence information about the author Prof Steven G Deeks, Prof Sharon R Lewin, MD- The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Volume 382, No. 9903, p1525–1533, 2 November 2013, The Lancet
3. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE: Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. Atherosclerosis. 185(1):1–11, 2006
4. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII. INSTITUTUL NAȚIONAL DE BOLI INFECȚIOASE “PROF.DR.MATEI BALȘ”Comisia Națională de Luptă Anti/SIDA (CNLAS). Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România

5. . Miless K, Edwards S, Clapson M. Transition from paediatric to adult services: experiences of HIV-positive adolescents. *AIDS Care* 2004;16(3): 305-14
6. . Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: Children, Adolescents and Young adults with perinatally acquired HIV infection. *Ann Rev Med*, 61, 169-85 (2010) Review
7. Hugo Ribeiro Zanetti , Leonardo Roever , Alexandre Gonçalves , Elmiro Santos Resende . Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Statin: a Clinical Update. *Curr Atheroscler Rep* 2018 Feb 8;20(2):9
8. . Pătrașcu ,Constantinescu SN, Dublanchet A: HIV-1 Infection in Romanian children. *Lancet* 1990, 335:672
- 9.. Hersh BS, Popovici F, Apetrei RC, et al : Acquired immunodeficiency syndrome in Romania. *Lancet* 1991,338: 645-649
10. Hersh BS, Popovici F, ZolotuscaL, Beldescu N, Oxtoby MJ, Gayle HD :The epidemiology of HIV and AIDS in Romania. *AIDS* 1991,5 (suppl 2):S87-S92
11. . While A, Forbes A, Ullman R, Lewis S, Mathes L, Griffiths P. Goodpractices that address continuity during transition from child to adultcare: synthesis of the evidence. *Child Care Health Dev* 2004; 30(5):439-52.
12. Anna Gebhard, Carl J.F ichtenbaum. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection, 2019 Oct; 20(14): 1719-1729. Epub 2019 Jun 28
13. James H Stein . Management of Lipid Levels and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals: Just Give Them a Statin? *Top Antivir Med*. 2016 Dec-2017 Jan;23(5):169-73
14. Chiara Giannarelli 1 , Robert S Klein, Juan J Badimon. Cardiovascular implications of HIV-induced dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):384-9. Epub 2011 Jun 13.
15. Posse M, Meheus F, Van Asten H, Van Der Ven A, Baltussen R (2008) Barriers to access to antiretroviral treatment in developing countries: a review. *Trop Med Int Health* 13: 904–13
16. Johnson VR, Jacobson KL, Gazmararian JA et al (2010). Does social support help limited-literacy patients with medication adherence?: A mixed methods study of patients in the Pharmacy Intervention for Limited Literacy (PILL) study. *Patient Educ Couns* 79: 14–24
17. . Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):484-488
18. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower Pill Burden and Once-daily Dosing Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2014

19. Reuben N Robbins 1 , Anya Y Spector, Claude A Mellins, Robert H Remien. Optimizing ART adherence: update for HIV treatment and prevention. Curr HIV/AIDS Rep. 2014 Dec;11(4):423-33.