

Factori predictivi ai răspunsului discordant imunologic și virusologic la bolnavii cu infecție HIV/SIDA sub tratament antiretroviral

Predictive factors for the discordant immunologic and virologic response at patients with HIV infection/AIDS under antiretroviral treatment

Fodor Márta Andrea^{1*}, Dobreanu Minodora¹, Pascu Rodica², Sabău Monica³

1. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. Laborator-Biochimie Clinică
2. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. de Boli Infecțioase,
3. U.M.F. Tg. Mureș, Disc. de Epidemiologie.

Rezumat

Scopul administrării tratamentului antiretroviral este reducerea nivelelor plasmatice ale ARN-ului HIV, reconstrucția imună – creșterea numărului limfocitelor CD4 și obținerea unei evoluții clinice favorabile. Pe baza răspunsului imunologic și virusologic, bolnavii studiați au fost împărțiți în patru grupuri: grupul cu răspuns complet (I+V+), grupul cu eșec terapeutic (I-V-), grupul cu răspuns discordant imunologic (I-V+) și grupul cu răspuns discordant virusologic (I+V-). Scopul acestui studiu a fost identificarea unor posibili factori asociați cu apariția răspunsului discordant: lungimea perioadei de tratament antiretroviral, numărul inhibitorilor nucleozidici și non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT, INNRT) și numărul inhibitorilor de protează (IP) administrați. Acest studiu a fost efectuat la Clinica de Boli Infecțioase Tg. Mureș. Lotul de studiu a fost constituit din 144 de bolnavi HIV pozitivi, cu vârsta cuprinsă între 7- 60 ani, aflați sub tratament antiretroviral. Numărătoarea limfocitelor CD4 s-a efectuat prin citometrie în flux cu triplu marcaj Becton- Dickinson, încărcătura virală a fost determinată prin tehnica PCR (LCx HIV-RNA Quantitative –Abbott și COBAS AMPLICOR HIV -1 MONITOR Test, v1.5). Rezultate: 38,19% din pacienți au prezentat răspuns complet, 40,27% au prezentat răspuns discordant, cel mai frecvent răspuns fiind răspunsul discordant virusologic (30,55%). Am găsit diferență semnificativă statistic între numărul mediu de INRT administrați la loturile I-V+ și I-V-, respectiv numărul mediu de IP administrați la loturile I+V- și I-V-. La loturile cu răspuns discordant imunologic, cu răspuns discordant virusologic și lotul cu eșec terapeutic am găsit diferență semnificativă statistic privind lungimea perioadei de tratament ARV. Concluzii: numărul crescut de INRT și al duratei tratamentului ARV pare a fi asociat cu apariția răspunsului discordant.

Cuvinte cheie: HIV, HAART, răspuns discordant.

*Adresa pentru corespondență: Fodor Márta Andrea, Str. 22. dec. 1989, nr. 33/17, Tg. Mureș, Jud. Mureș, România.
Tel. 0747 641221, E-mail: fodora@rdslink.ro

Abstract

The goals of antiretroviral therapy are the reduction of plasma HIV - RNA levels, the immune reconstitution - increasing the number of CD4 cells and a favorable clinical outcome. On the basis of immunologic and virologic responses, patients were classified in four groups: complete response (I+V+), complete nonresponse (I-V-), immunologic response only (I+V-) and virologic response only (I-V+). The objective of this study is to evaluate the possible predictive factors of discordant immunologic and virologic responses the number of reverse transcriptase nucleoside inhibitors (RTNI) administered, of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), of protease inhibitors (PI) and the duration of treatment in months. This study was performed at the Infectious Diseases Clinic in Tg. Mures. The studied group consisted of 144 HIV infected patients, aged 7-60 years, with antiretroviral treatment, CD4 cell count and HIV RNA plasma level were determined at the Molecular Biology Laboratory of the Infectious Diseases Clinic in Tg. Mures. The CD4 cell count was assessed by flow cytometry (Becton Dickinson), the virus load were measured with the use of the commercial quantitative PCR techniques (LCx HIV-RNA Quantitative -Abbott and COBAS AMPLICOR HIV -1 MONITOR Test, v1.5). Results: 38,19 % of patients had complete response, 40,27% had discordant response, the most frequent response (30,55%) being the only immunologic response. We have found a statistically significant difference between the average number of administered RTNI in group I-V+ and group I-V-. This difference was found both between the average of administered RTNI and PI in the group I+V- and the group I-V- and the duration of treatment between the discordant groups and the complete nonresponse group. Conclusions: the elevated number of administered RTNI and the increased duration of treatment in months seems to be a predictive factor for discordant response.

Key words: HIV, HAART, discordant response.

Introducere

Actualmente există patru clase de droguri utilizate în terapia antiretrovirală: inhibitorii nucleozidici sau nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT), inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT), inhibitorii proteazei (IP) și inhibitorii de fuziune (IF). Monoterapia și biterapia nefiind suficient de eficiente, se recomandă utilizarea combinațiilor de trei droguri, combinațiile de primă alegere fiind formate din 2INRT+1INNRT, 2INRT+1IP sau din 3INRT.¹

Terapia HAART (Terapia AntiRetrovirală Foarte Activă), care prin definiție înseamnă o combinație de diferite antiretrovirale, incluzând cel puțin un inhibitor de protează, a modificat semnificativ istoria naturală a infecției HIV atât la adulți cât și la copii. Numărul cazurilor de SIDA și mortalitatea la această categorie de bolnavi a scăzut considerabil în țările unde pacienții au acces la tratamentul combinat.

2

Scopul administrării tratamentului antiretroviral (ARV) la bolnavii cu infecție HIV/SIDA este acela de a obține o creștere numerică și ameliorare funcțională a limfocitelor CD4, reducerea nivelului încărcăturii virale (Î.V.) și o evoluție clinică favorabilă¹. În numeroase cazuri însă se ajunge doar la îndeplinirea parțială a acestor deziderate, la unii bolnavi înregistrându-se eșec terapeutic sau se obține doar un răspuns parțial, numit răspuns discordant imunologic sau virusologic³. Însemnătatea acestor varietăți de răspuns discordant este actualmente insuficient elucidată, unii autori o consideră o varietate de eșec terapeutic²⁻¹³.

Scop

Scopul lucrării este acela de a stabili frecvența răspunsului discordant imunologic și virusologic la bolnavii aflați în evidența Centru-

lui Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Tg. Mureș și de a identifica unii factori predictivi care se asociază cu apariția acestui răspuns discordant.

Am studiat următorii posibili factori predictivi ai răspunsului discordant imunologic și virusologic: numărul de inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), de inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT), de inhibitori de protează (IP), numărul total de droguri ARV administrate în antecedente și durata tratamentului ARV, exprimat prin numărul lunilor de tratament.

Material și metodă

Am inclus în studiu toți pacienții cu infecție HIV/SIDA din evidența Centrului Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș, aflați sub terapie antiretrovirală, în total 150 de bolnavi. Am exclus acei pacienți care în momentul finalizării studiului nu au avut cel puțin două determinări concomitente ale numărului limfocitelor CD4 și ale încărcăturii virale (5 pacienți) și un pacient decedat.

Am definit următoarele loturi de bolnavi:

- lotul cu răspuns optim la tratament (**I+V+**) ca fiind format din acei bolnavi, care prezintă o creștere de cel puțin 100 de celule CD4/mm³ de sânge față de valoarea inițială și Î.V. sub 400 copii virale/ml de plasmă,
- lotul cu răspuns discordant virusologic (**I+V-**) - cei care prezintă o creștere a numărului de limfocite CD4 cu peste 100 de celule/mm³ față de valoarea inițială, dar cu încărcătură virală peste 400 copii virale/ml de plasmă,
- lotul cu răspuns discordant imunologic (**I-V+**) incluzând bolnavii la care numărul limfocitelor nu prezintă o creștere cu minimum 100 de celule/mm³ de sânge față de valoarea inițială, dar încărcătura virală este sub 400 copii virale/ml de plasmă,
- lotul cu eșec terapeutic (**I-V-**),

adică acei bolnavi la care numărul limfocitelor CD4 nu depășește cu minimum 100 de celule/mm³ valoarea inițială și încărcătura virală depășește 400 copii virale /ml plasmă.

Am urmărit numărul limfocitelor CD4, nivelul încărcăturii virale, ambele determinate în același moment, cu ocazia vizitelor efectuate pentru prescrierea medicației ARV. Ca bază de comparație pentru a stabili evoluția bolii sub terapia ARV ne-am folosit de numărul inițial de limfocite CD4 și încărcătura virală inițială, adică valoarea măsurată înaintea începerii tratamentului ARV. La bolnavii la care nu am avut la dispoziție această valoare inițială, am folosit ca și bază de comparație prima valoare disponibilă a acestor parametri.

Ca posibili factori predictivi ai răspunsurilor discordante imunologic și virusologic am urmărit numărul de inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), de inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT), de inhibitori de protează (IP) administrați, numărul total de droguri ARV administrate și vechimea tratamentului ARV, exprimat prin numărul lunilor de tratament, respectiv tratamentul ARV actual.

Numărul limfocitelor CD4 a fost determinat prin citometrie în flux cu triplu marcaj Becton Dickinson (CD4+/CD8+/CD3+,), încărcătura virală a fost determinată prin tehnica LCx HIV-RNA Quantitative (Abbot), respectiv COBAS AMPLICOR. HIV-1 MONITOR TEST, vers. 1.5.

Rezultate

Am analizat 144 de bolnavi, cu vârsta cuprinsă între 2 și 60 de ani. Distribuția bolnavilor în funcție de sex și în funcție de mediul lor de proveniență a fost echilibrată:

- 68 bolnavi (47%) de sex feminin,
- 76 bolnavi (53%) de sex masculin,
- 69 bolnavi (48%) de proveniență urbană și
- 75 de bolnavi (52%) de proveniență rurală.

Distribuția bolnavilor în loturi în funcție de evoluția imuno-virusologică (Figura 1) a fost următoarea:

- 22,9% au prezentat evoluție nefavorabilă (I-V-),
- 9,72% au prezentat răspuns discordant imunologic (I-V+),
- 30,55% au prezentat răspuns discordant virusologic (I+V-),
- 38,19% au prezentat răspuns optim la tratament (I+V+).

În ceea ce privește parametrii urmăriți, rezultatele obținute la cele patru loturi de bolnavi sunt prezentate în *Tabelele 1 și 2*.

Prin compararea valorilor medii obținute, utilizând testul *t-student*, am obținut diferențe semnificative din punct de vedere statistic între următorii parametri:

- Numărul mediu de INRT administrați la:
 - lotul cu răspuns discordant virusologic (I+V-) și lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,002$;
 - lotul cu răspuns discordant imunologic (I-V+) și lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,01$;
 - lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,0003$.
- Numărul mediu de IP administrați la:
 - lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns discordant virusologic (I+V-): $p=0,01$;
 - lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,038$.

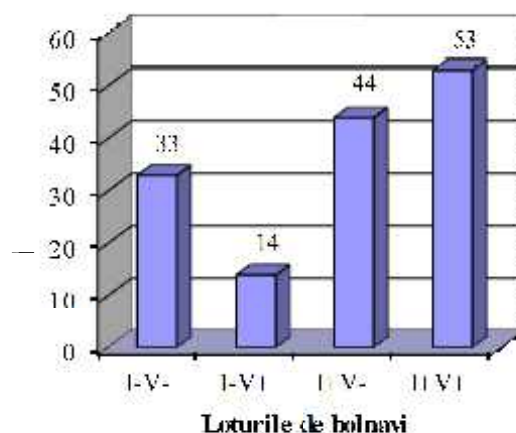


Figura 1. Distribuția bolnavilor în funcție de evoluția lor

- Numărul mediu de luni de tratament la:
 - lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns discordant imunologic (I-V+): $p=0,03$;
 - lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,04$;
 - lotul cu răspuns discordant imunologic (I-V+) și lotul cu răspuns discordant virusologic (I+V-), $p=0,0008$.
- Numărul mediu de ARV administrate:
 - la lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns discordant virusologic (I+V-): $p=0,022$;
 - lotul cu eșec terapeutic (I-V-) și lotul cu răspuns optim la tratament (I+V+): $p=0,003$.

Tabelul 1: Rezultate obținute la cele patru loturi de bolnavi

LOTUL	Nr. INRT (media)	Nr. INNRT (media)	Nr. IP (media)	Nr. luni TARV (media)	Nr. ARV administrate (media)
I-V-	3,76	1	3,5	70,88	8
I-V+	3,6	1,25	3	89	7,29
I+V-	3,5	1	2,3	64,3	6,7
I+V+	2,9	1,2	3	57,5	6

Tabelul 2. Numărul absolut și procentajul bolnavilor din cele patru loturi în funcție de tratamentul ARV administrat

ARV	I-V-		I-V+		I+V-		I+V+		TOTAL	
	Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%	Nr. bolnavi	%
INRT										
Zidovudină (AZT)	13	39,39	7	50	14	31,81	24	45,28	58	40,27
Lamivudină (3TC)	21	63,63	7	64,28	16	36,36	36	67,92	80	55,55
Stavudină (D4T)	6	18,18	2	14,28	21	47,72	17	32,07	46	31,94
Didanozină (ddl)	6	18,18	3	21,42	15	34,09	8	15,04	32	22,22
Abacavir (ABC)	8	24,24	4	28,57	11	25	12	22,64	35	24,3
Tenofovir (TDF)	1	3,03	-	-	-	-	-	-	1	0,69
INNRT										
Efavirenz (EFV)	3	9,09	2	14,28	6	13,63	13	24,52	24	16,66
Nevirapină (NVP)	3	9,09	2	14,28	6	13,63	9	16,98	20	13,88
IP										
Amprenavir (APV)	3	9,09	1	7,14	3	6,81	1	1,88	8	5,55
Atazanavir (ATV)	5	15,15	2	14,28	1	2,27	1	1,88	9	6,25
Fosamprenavir (fosAPV)	2	6,06			1	2,27	1	1,88	4	2,77
Indinavir (IDV)	-	-	1	7,14	2	4,54	1	1,88	4	2,77
Nelfinavir (NFV)	5	15,15	3	21,42	14	31,81	10	18,8	32	22,22
Ritonavir (RTV)	12	36,36	5	35,71	8	18,18	10	18,8	35	24,3
Saquinavir (SQV)	7	21,21	3	21,42	2	4,54	6	11,32	18	12,5
Lopinavir (LPV) +RTV	13	39,39	1	7,14	13	29,54	14	26,41	41	28,47
IF										
Enfuvirtide (T20)	2	6,06	-	-	-	-	-	-	2	1,38

Discuții

Acest studiu este un studiu descriptiv, în care am încercat să obținem o imagine de ansamblu privind evoluția bolnavilor cu infecție HIV sub tratament ARV aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș.

Am prelucrat datele tuturor bolnavilor cu infecție HIV cu tratament ARV, aflați în evidența Centrului Regional de Monitorizare a Infecției HIV/SIDA Mureș. Din această cauză acest lot de bolnavi prezintă o oarecare heterogenitate, vârsta bolnavilor fiind cuprinsă între 16 și 18 ani, cu puține excepții, reprezentate de cei 4 adulți și cei 2 copii sub vârsta de 7 ani.

Există diferențe și în ceea ce privește

durata tratamentului ARV: primii copii au început tratamentul ARV încă din anii 1995–1997. Acest aspect influențează evident schemele de tratament administrate la acești copii, pe parcursul anilor înregistrându-se schimbări esențiale privitoare la schemele de tratament.

Criteriile de definire a loturilor de bolnavi (loturile cu răspuns optim la tratament, răspuns discordant imunologic, virusologic și eșec terapeutic) sunt de asemenea mult discutate în literatura de specialitate, diferite echipe folosind diferite criterii pentru identificarea acestor categorii de bolnavi.

În literatura de specialitate frecvența răspunsului discordant imunologic variază între 20–40%^{5,6,7,9,11}, printre factorii predictivi ai răspunsului discordant imunologic figurează ni-

velele de limfocite CD4+ crescute inițial, utilizarea prealabilă de droguri injectabile, fiind controversate rolul vârstei și al tratamentelor ARV administrate anterior.

Printre factorii de risc ai apariției răspunsului discordant virusologic sunt menționați: capacitatea replicativă scăzută a virusului, orientarea homosexuală a pacienților, prezența fenotipului biologic R5, subtipul B, existând controverse privind rolul nivelelor inițiale ale Î.V., numărul inițial al limfocitelor CD4+, al mutațiilor cu rezistență la ARV, al tratamentelor ARV administrate în antecedente.

Comparațiile cu datele din literatura de specialitate sunt destul de greu de efectuat, având în vedere că actualmente există relativ puține publicații care cercetează acest subiect-regimurile HAART cu PI sunt relativ recent introduse în schemele de tratament, nu există recomandări uniform acceptate privind schemele de tratament administrate, loturile de bolnavi luate în studiu diferă mult din punct de vedere al tratamentelor administrate, al stadiului infecției HIV, perioadele de urmărire sunt relativ scurte și unele studii au fost efectuate pe loturi mici de bolnavi.

Concluzii

Pe baza rezultatelor, putem afirma următoarele:

1. răspunsul discordant imunologic (I-V+) pare a fi asociat cu:
 - a. durata tratamentului ARV,
 - b. cu numărul crescut de INRT administrați,
2. răspunsul discordant virusologic pare a fi asociat cu:
 - a. numărul crescut de INRT administrați,
 - b. numărul scăzut de IP administrați,
 - c. numărul mai mic de droguri ARV administrate,
 - d. vechimea tratamentului ARV.

3. răspunsul optim la tratament pare a fi asociat cu .
 - a. număr scăzut de INRT administrați,
 - b. număr scăzut de IP administrați,
 - c. numărul scăzut de ARV administrați în antecedente,
 - d. numărul scăzut de luni de tratament ARV.
4. datele actuale nu permit formularea unor concluzii privind rolul drogurilor ARV în apariția răspunsului discordant.

Bibliografie

1. Benea EO, Cercel SA: Strategia tratamentului antiretroviral. În Benea EO, Cercel SA eds. Managementul bolnavului cu infecție HIV, Ed. Medicală București, 2001.
2. Giacgunto C, D' Elia R, Giacomet V et al. Terapia infecției cu HIV la copil. În Giacgunto C, D' Elia R, Giacomet V eds. Educație Medicală Continuă, MEDKEIK, 2002.
3. Hoffmann C: Goals and Principles of Therapy In Hoffmann, Kamps eds: HIV Med 2003, Flying Publisher www.hivmedicine.com.
4. Sufka SA, Ferrari G, Gryszowka V et al: Prolonged CD4cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor- based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control: J Infect Dis, 2003;187(7):1027-37.
5. Grabar S, LeMoing V, Goujard C et al: Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy: Ann Intern Med, 2000; 133(6):401-10.
6. Picketty C, Weiss L, Thomas F et al: Long-term clinical outcome of Human Immunodeficiency Virus infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor containing regimen: J Infect Dis, 2001;183(9):1328-35.
7. Sarmati L, Nicastrì E, Montano M et al: Decrease of replicative capacity of HIV isolates after genotypic guided change of therapy: J Med Virol 2004 ;72(4):511-6.

8. D' Ettore G, Forcina G, Andreotti M et al: Interleukin-15 production by monocyte- derived dendritic cells and T cell proliferation in HIV-infected patients with discordant response to highly active antiretroviral therapy: Clin Exp Immunol, 2004;135(2):280-5.
9. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ et al: Effect of cessation of highly active antiretroviral therapy during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions: Clin Infect Dis, 2001 ;33(3):344-8.
10. Nicastrì E, Sarmati L, d' Ettore G et al: High prevalence of M184 mutation among patients with viroimmunologic discordant responses to highly active antiretroviral therapy and outcomes after change of therapy guided by genotypic analysis; J Clin Microbiol, 2003; 41(7):3007-12.
11. Dronda F, Moreno S, Moreno A et al: Long-term outcomes among antiretroviral –naive Human Immunodeficiency Virus infected patients with small increases in CD4 cell counts after successful virologic suppression: Clin Infect Dis, 2002;35(8):1005-9.
12. Torti C, Quiros-Roldan E, Scudeller L et al: Characterization of viro-immunological responses in a closely followed cohort of heavily pre-treated patients: evidence from the GenPheRex Study, HIV Med 2003 ;4(3):263-70.
13. Meynard JL, Guiguet M, Rachline A et al: Facteurs prédictifs de réponse virologique à un traitement antirétroviral avec inhibiteur de protéase au cours de l'infection à VIH. Presse Méd 2001;1: 5 – 10.
14. Veliquet V, Robillard N, Perré P et al: Réponse immunologique sous traitement antirétroviral associant stavudine, didanosine et névirapine. Presse Méd 2001; 23: 1143 – 1147.