

# ACTUALITĂȚI PRIVIND EPIDEMIA HIV LA ADULȚII DIN SUD-ESTUL ROMÂNIEI

Prof. Dr. Manuela Arbune<sup>1,2</sup>, Conf. Dr. Mihaela Debita<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Galați

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați

## REZUMAT

**Obiective.** Identificarea priorităților actuale de intervenție pentru combaterea epidemiei HIV/SIDA în regiunea de Sud-Est a României.

**Metode.** Am evaluat retrospectiv profilul pacienților adulți confirmați cu infecție HIV în perioada 2005-2016, rata mortalității și factorii de risc pentru deces. Datele demografice, epidemiologice și clinice au fost colectate din dosarele medicale din Clinica HIV/SIDA Galați.

**Rezultate.** În ultimii 12 ani, au fost confirmate 225 de noi cazuri de infecție HIV la adulții din Spitalul de Boli Infecțioase din Galați. Caracteristicile cazurilor nou diagnosticate cu HIV au fost: vârsta medie  $25,17 \pm 11,94$  ani la inițierea studiului, transmiterea predominant heterosexuale (73%) și diagnosticul în stadii avansate de imunodepresie (67,6%). După diagnostic, 95% dintre pacienți au primit tratament antiretroviral (TARV) și 91% au rămas în evidență pentru HIV. Rata medie anuală a mortalității a fost de 14,6%. O treime dintre decese au avut loc în primul an după diagnostic. Rata mortalității a avut o tendință de creștere în ultimii 6 ani, comparativ cu perioada 2005-2011, din cauza fenomenului de îmbătrânire asociat supraviețuirii mai îndelungate a pacienților cu HIV și creșterii morbidității prin afecțiuni non definitorii-SIDA. Prima linie de TARV s-a bazat pe combinații cu inhibitori de protează, inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază și inhibitori de integrază. Ratele de supraviețuire nu au fost influențate de tipul combinațiilor TARV, dar supraviețuirea a fost semnificativ mai scăzută la pacienții fără TARV, față de orice combinație antiretrovirală.

**Concluzii.** Tratamentul antiretroviral a îmbunătățit speranța de viață a persoanelor cu infecție HIV, dar mortalitatea s-a menținut mai crescută față de cea din populația generală. Comorbiditățile nondefinitorii de SIDA tind să crească în următorii ani, pe măsura îmbătrânirii pacienților diagnosticați cu infecție HIV. Prioritățile locale actuale de combatere a HIV sunt: creșterea eficienței TARV, diagnosticarea precoce a infecției și menținerea pacienților în sistemul de îngrijire și tratament.

**Cuvinte cheie:** HIV, boli non definitorii-SIDA, "late presenter", mortalitate

## INTRODUCERE

Estimările actuale asupra epidemiei globale cu virusul imunodeficienței umane (HIV) indică aproximativ 76,1 milioane (65,2 milioane – 88,0 milioane) de persoane infectate, dintre care 35,0 milioane (28,9 milioane – 41,5 milioane) au decedat din cauza sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). În anul 2016, aproximativ 53% (39-65%) dintre persoanele cu HIV din întreaga lume au avut acces la tratament antiretroviral (TARV), (1). După introducerea TARV, au crescut considerabil speranța de viață și calitatea vieții persoanelor cu infecție HIV, iar mortalitatea a scăzut, apropiindu-se de

mortalitatea din populația generală (2,3). Astfel, abordarea infecției HIV s-a schimbat de la o boală letală la o afecțiune cronică. Ratele mortalității în rândul persoanelor cu HIV sunt diferite în întreaga lume, în funcție de gradul economic, accesibilitatea la TARV, de strategiile regionale de sănătate pentru prevenirea și tratamentul HIV și, de asemenea, de factorii generali cunoscuți în populația generală, cum ar fi comportamentele la risc, mediul și factorii genetici.

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) sprijină acțiunile care susțin continuitatea îngrijirilor în domeniul HIV și monitorizează

Autor corespondent:

Prof. Dr. Manuela Arbune, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați, Str. Al.I. Cuza nr. 35, Galați

E-mail: manuela.arbune@ugal.ro

răspunsul la epidemia HIV(4). Ca țară europeană, România aderă la principiul continuității îngrijirilor, denumit „90-90-90“, propunându-și ca până în anul 2020, 90% dintre persoanele cu HIV să-și cunoască diagnosticul, 90% dintre persoanele diagnosticate să primească susținut tratament antiretroviral și 90% dintre persoanele care primesc terapie să prezinte supresie virală (5). Supresia virală susținută are beneficii pe termen lung, pentru fiecare pacient, prin creșterea speranței de viață și a calității vieții, dar și pentru sănătatea publică, prin scăderea circulației și transmiterii virusului în comunitate (6,7).

Scopul acestui studiu este evaluarea profilului pacienților adulți diagnosticați cu HIV în ultimii 12 ani, identificarea factorilor de risc pentru deces și rata mortalității în contextul terapiei antiretrovirale actuale.

## MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost retrospectiv, analizând factorii de risc pentru deces și rata mortalității asociate HIV la pacienții monitorizați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din județul Galați, de la 1 ianuarie 2005 până la 31 decembrie 2016. Datele demografice, factorii de risc pentru infecția HIV, comorbiditățile, numărul limfocitelor CD4 la data diagnosticului HIV și tipul primei combinații de antiretrovirale au fost obținute din studiul dosarelor medicale și din formularele speciale pentru notificarea cazurilor cu infecție HIV/SIDA, elaborate de Comisia Națională de Luptă anti-SIDA. Statusul de „late presenter” s-a raportat la criteriile clinice, prin evidențierea

unei boli oportuniste indicatoare de SIDA sau scăderea numărului limfocitelor CD4 (LCD4) sub  $350/\text{mm}^3$ .

Criteriul de selecție pentru pacienții din acest studiu a fost vârsta peste 15 ani la data diagnosticului HIV. Au fost identificați pacienții decedați, care au fost clasificați după cauza decesului, în categoria SIDA sau cu afecțiuni non definitorii-SIDA. A fost evaluată rata mortalității, cauzele de deces și indicatorul „retention in care”. Acest indicator se referă la continuitatea serviciilor de îngrijire și se calculează prin raportarea numărului pacienților care au continuat monitorizarea în decurs de 12 luni și numărul inițial de pacienți. Impactul TARV asupra mortalității a fost observat comparând curbele de supraviețuire Kaplan Meier la pacienți fără tratament și la pacienți care au primit TARV, diferențiat în funcție de tipul primei combinații, bazate pe fie pe inhibitori de protează (PI), inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (NNRTI) sau inhibitori de integrază (INSTI).

Analiza statistică s-a bazat pe metode descriptive și analitice, regresia logistică și testul  $\chi^2$  de corelație. Limita de semnificație statistică a fost stabilită la o valoare  $p < 0,05$ . Datele au fost prelucrate computerizat, utilizând softul XL-STAT.

## REZULTATE

În perioada 2005-2016, au beneficiat de servicii medicale în Spitalul de Boli Infecțioase Galați 423 de adulți cu infecție HIV, dintre care 225 au fost cazuri noi, cu vârsta medie  $29,88 \text{ ani} \pm 12,15$ , toți de rasă caucaziană (Fig. 1). În timpul studiului, au

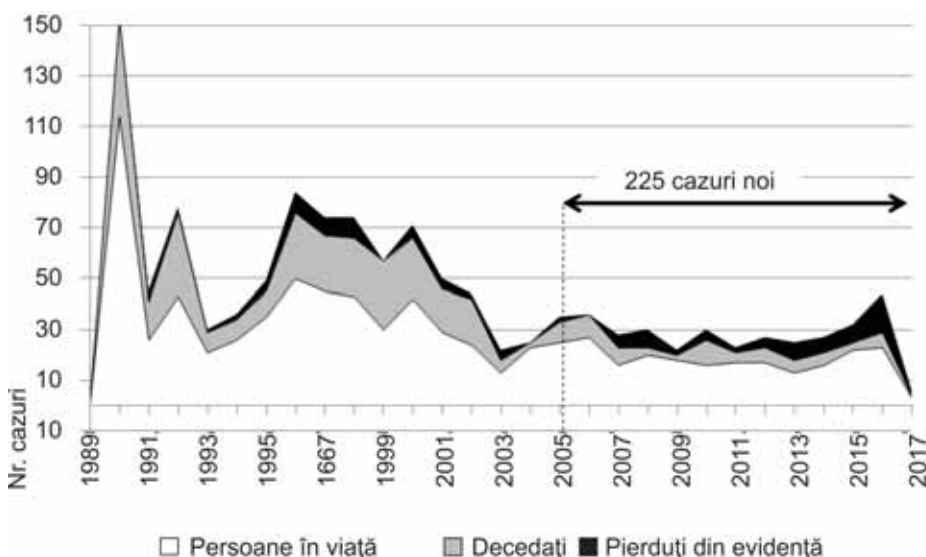


FIGURA 1. Evoluția anuală a epidemiei HIV în județul Galați

**TABELUL 1.** Caracteristicile cazurilor nou diagnosticate cu infecție HIV (2005-2016)

Criterii	%	Da	Nu	Valoare p
Vârsta la diagnostic < 30 ani	59%	120	85	0,010
Gen masculin	56%	126	99	0,071
Mediu rural	49%	111	114	0,841
Fumat	62%	139	86	0,001
Antecedente de migrație	32,4%	73	152	<0,001
Antecedente de privare de libertate	19%	32	156	<0,001
Relații sexuale între bărbați	1,3%	3	122	<0,001
Utilizare de droguri intravenoase	1,7%	4	121	<0,001
Late presenter (CD4<350/mm <sup>3</sup> )	67,6%	152	73	<0,001
Terapie antiretrovirală	90%	202	23	<0,001

fost pierduți din evidență 8,8% dintre pacienți și 14,1% au decedat. O treime dintre decese au fost înregistrate în primul an după diagnosticul infecției HIV.

Cazurile nou depistate au fost predominant la pacienți tineri (sub 30 de ani), de sex masculin, fumători, cu cale de transmitere heterosexuale, „late presenteri“ și care au primit tratament antiretroviral în primul an după diagnosticul HIV (Tabelul 1).

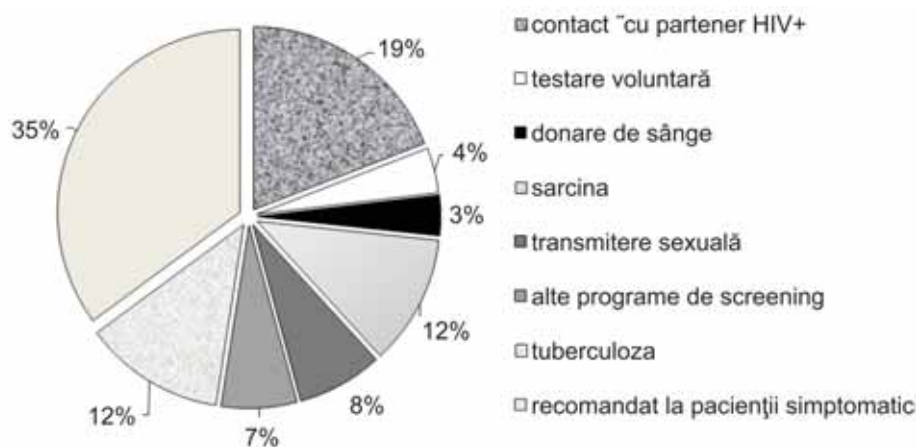
Cea mai frecventă cale de transmitere a fost: heterosexuale (73%), dar s-au mai identificat cazuri cu transmitere nosocomială (16%), prin consum de droguri intravenoase (1,77%) și prin relații sexuale între bărbați (1,33%). Calea de transmitere a rămas necunoscută în 8% dintre cazuri. O treime dintre pacienți au fost emigranți înaintea diagnosticului HIV și 19% au fost privați de libertate.

Motivul principal pentru testarea HIV a fost suspiciunea diagnosticului la pacienții simptomatici, cu febră, diaree, candidoză, adenopatii și scădere ponderală (Fig. 2).

Cele mai frecvente comorbidități asociate cu HIV au fost cașexia (30%), tuberculoza (29%) și herpesul zoster (29%). Hepatita cu VHB a fost evidențiată la 22% dintre pacienți, iar VHC numai la 6%. Cele mai importante co-infecții cu transmitere sexuală au fost condilomatoza genitală (10%) și sifilisul (9%). Alte afecțiuni mai rare au fost: toxoplasmoza cerebrală (3%), limfomul (2%), meningita cryptococică (2%) și pneumocistoza (1%).

Pe parcursul studiului au decedat 29 pacienți, reprezentând 12,8% dintre cazurile diagnosticate cu HIV în perioada 2005-2016. Rata anuală a mortalității a variat între 26,4/1.000 în anul 2006 și 0 în anii 2007 și 2008). Rata medie anuală a mortalității la pacienții cu HIV a fost de 14,6/1.000, de 1,4 ori mai mare decât mortalitatea în populația generală din aceeași regiune și din aceeași perioadă (Fig. 3).

Decesele au fost cauzate mai frecvent de tuberculoză, limfom non-Hodgkin, sarcom Kaposi. Numărul deceselor non-definitorii de SIDA a crescut după anul 2011 (Fig. 4).

**FIGURA 2.** Contextul diagnosticului HIV la adulți (2005-2016)

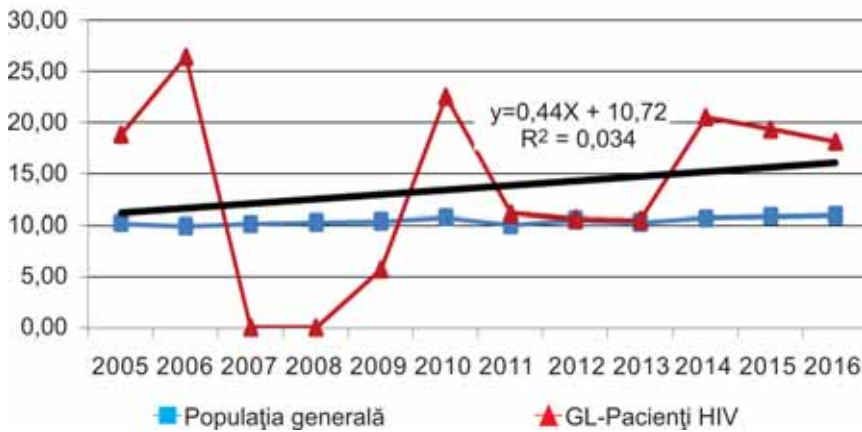


FIGURA 3. Evoluția mortalității pacienților cu infecție HIV comparativ cu populația generală din județul Galați

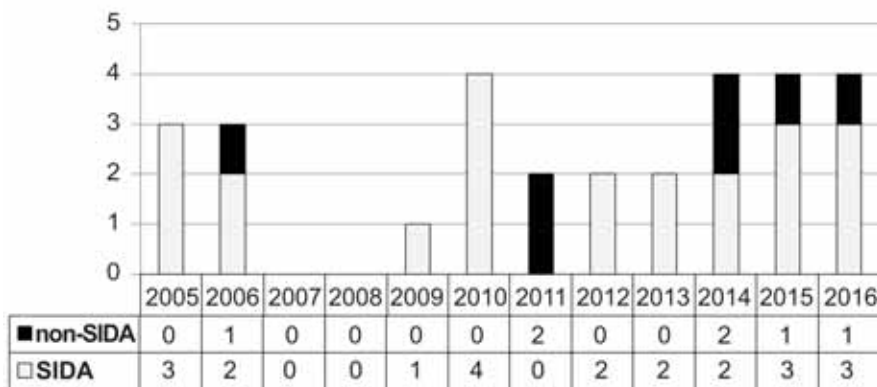


FIGURA 4. Distribuția deceselor asociate SIDA și non-SIDA (2005-2016)

Vârsta medie a pacienților decedați din cauze non-SIDA a fost mai mare decât a celor decedați din cauza bolilor indicatoare de SIDA (Fig. 5).

Terapia antiretrovirală a fost accesibilă tuturor pacienților cu infecție HIV din Galați. Prima linie de terapie antiretrovirală s-a bazat pe inhibitori de protează (PI) 52,6%, inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (NNRTI) 39,4% sau inhibitori de integrază (INSTI) 7,9%. Rata de supraviețuire

evaluată prin analiza Kaplan Meier a fost mai scăzută la pacienții care nu au avut tratament, comparativ cu cei care au primit terapie antiretrovirală, indiferent de combinațiile utilizate (Fig. 6).

Prima linie de TARV a fost menținută pe toată durata studiului la 38% dintre pacienții tratați. În celelalte cazuri, rezultatele primei linii de TARV au fost abandonul terapeutic (18%), eșecul terapeutic (24%) sau schimbarea terapiei din cauza reacțiilor

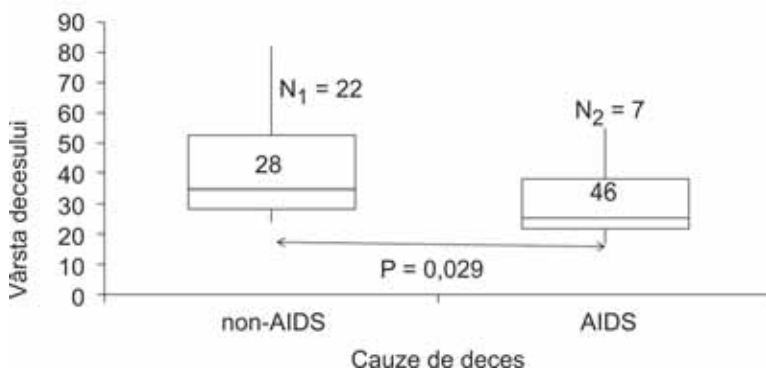
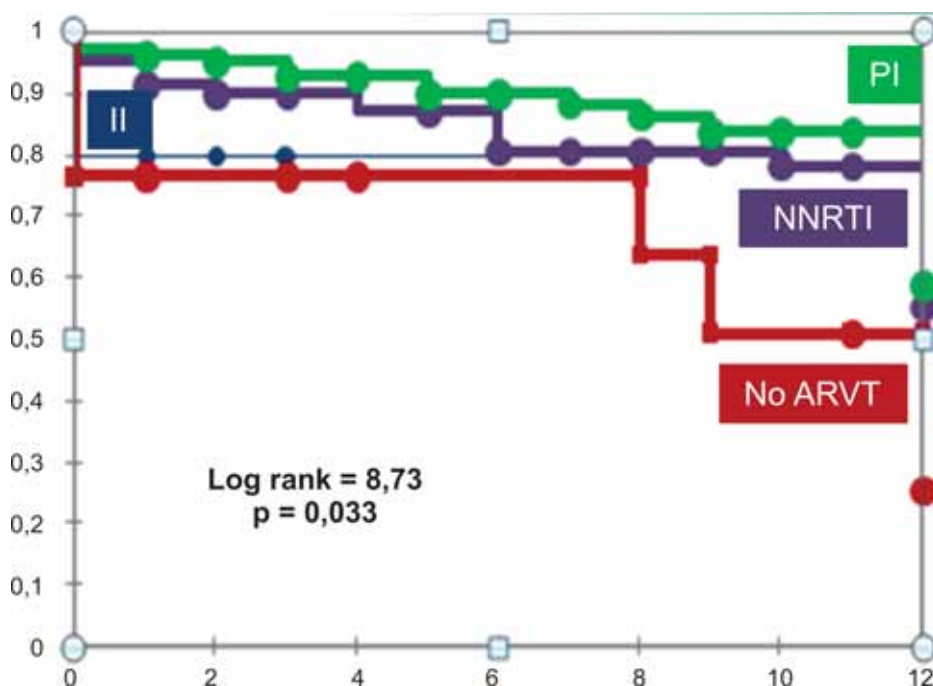


FIGURA 5. Comparație între vârsta deceselor asociate SIDA și non-SIDA



**FIGURA 6.** Comparație între curbele de supraviețuire în funcție de prima linie de tratament și supraviețuirea pacienților HIV fără tratament antiretroviral

adverse sau a interacțiunilor medicamentoase (20%). Supresia virală completă a fost obținută la 68% dintre pacienții sub TARV.

Decesul s-a corelat cu fumatul, statusul „late presenter”, co-infecția cu tuberculoza și absența tratamentului antiretroviral (Tabelul 2). Mortalitatea nu a fost influențată semnificativ de asocierea cu toxoplasmoza cerebrală, infecțiile cu transmitere sexuală și hepatita B sau C.

**TABELUL 2.** Corelația factorilor de risc pentru deces la pacienți cu infecție HIV (2005-2016)

Factori de risc de deces	OR	CI 95%	Valoare p
Sex masculin	2,29	1,1; 4,4	0,015
Fumat	3,82	1,4; 9,9	0,005
Tuberculoză	3,07	1,4; 6,7	0,004
Late presenter	4,48	1,4; 14,8	0,010
Lipsa TARV	3,45	1,1; 10,3	0,026

## DISCUȚII

Epidemia HIV din România este particulară prin numărul mare de persoane născute în perioada 1987-1990, care constituie „cohorta pediatrică”. În urmă cu trei decenii, în condiții care încă nu pot fi complet explicate, mulți copii mici, născuți de mame neinfectate cu HIV, s-au îmbolnăvit după ce

au fost spitalizați și instituționalizați, probabil prin transfuzii de sânge și tratamente parenterale. În Galați, ca și în alte județe din țară, testarea HIV a devenit accesibilă începând cu anul 1990, când peste 100 de sugari au fost diagnosticați cu HIV, semnaland apariția unei noi epidemii. De-a lungul timpului, o parte dintre pacienții cohorței pediatrică au decedat, o parte au crescut și au devenit adulți. Concomitent cu epidemia pediatrică HIV, a crescut progresiv numărul adulților infectați cu HIV, mai ales pe cale heterosexuală.

Epidemia HIV din România s-a schimbat în ultimii ani, în prezent predominând la adulții heterosexuali. În timpul studiului, 16% dintre cazurile diagnosticate au fost tineri supraviețuitori din „cohorta pediatrică”. Au mai fost identificate cazuri noi de infecție HIV la persoane utilizatoare de droguri intravenoase și la bărbați care fac sex cu bărbați, dar aceste patternuri de transmitere sunt încă rare în regiunea noastră.

Proporția femeilor diagnosticate cu HIV a fost mai mare față de majoritatea țărilor din UE, unde predomină infecția la bărbații care au relații cu persoane de același sex (8).

Pacienții care au fost privați de libertate constituie o categorie vulnerabilă pentru transmiterea în-



fecției HIV, care se asociază frecvent și cu alți factori de risc, precum consumul de droguri, relațiile sexuale cu parteneri multipli sau fumatul. Emigrația temporară, mai ales pentru un loc de muncă, identificată la o treime dintre cazurile noi diagnosticate în Galați, a constituit un alt factor de vulnerabilitate a pacienților cu HIV. Această problemă afectează însă întreaga populație, din toate regiunile țării, având un important impact demografic și social. Astăzi, întreaga Europă se confruntă cu provocări generate de infecția HIV în contextul migrației, principalele dificultăți fiind integrarea în societate a emigranților cu HIV și asigurarea resurselor financiare și medicale necesare pentru susținerea acestor persoane. În anul 2015, proporția imigranților la persoanele recent diagnosticate cu HIV în țările Uniunii Europene a variat de la peste 70% la mai puțin de 5% (9). Emigrația în România este încă scăzută, chiar și în centrele de refugiați, așa cum este cel din Galați. Refugiații beneficiază de testare gratuită pentru HIV. La Galați, rezultatele screenin- gului HIV la refugiați a decelat doar 3 rezultate pozitive, la bărbați care au părăsit centrul în primele săptămâni după diagnostic. Din altă perspectivă, emigrarea pacienților HIV este principalul factor de risc pentru pierderea din evidență a cazurilor monitorizate și devine o problemă a migrației în alte țări europene.

Peste o treime dintre pacienți au fost simptomatici la data diagnosticului, în concordanță cu ponderea crescută a pacienților „late presenters”. Tuberculoza a fost cea mai frecventă boală indicatoare de

SIDA, dar prevalența tuberculozei în populația generală din România se află pe primul loc în raportările statistice din Europa.

Având în atenție recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) de a trata cu antiretrovirale toate persoanele infectate cu HIV, în Galați, au fost menținuți în sistemul de îngrijire 90% dintre pacienții diagnosticați și 90% dintre pacienții monitorizați au primit cel puțin o combinație de antiretrovirale (10). Deși numărul pacienților tratați corespunde obiectivelor OMS, rata supresiei virale HIV a fost scăzută, indicând nevoia de a ameliora aderența la TARV și schemele de terapie antiretrovirală.

## CONCLUZII

Evoluția numărului de cazuri noi din ultimii 12 ani arată stabilizarea epidemiei HIV din sud-estul României. Tratamentul antiretroviral a îmbunătățit speranța de viață a persoanelor cu HIV, deși mortalitatea a fost mai mare decât cea din populația generală. Bolile oportuniste indicatoare de SIDA continuă să reprezinte principala cauză de deces, dar comorbiditățile nondefinitorii de SIDA au tendință de creștere, cu potențialul de a deveni majoritare, pe măsura îmbătrânirii populației infectate HIV. Obiectivele actuale ale strategiei locale de combatere a infecției HIV sunt: îmbunătățirea eficienței tratamentului, diagnosticarea timpurie a infecției HIV și menținerea în sistemul de îngrijire a pacienților diagnosticați.