

A máj elzsírosodásának és fibrózisának non-invazív vizsgálata HIV-fertőzöttekben

Doktori tézisek

Sulyok Mihály

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vályi-Nagy István Ph.D, egyetemi magántanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kriván Gergely Ph.D, egyetemi docens
Dr. Hunyady Béla Ph.D., D.Sc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kovalszky Ilona, Ph.D, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lengyel Gabriella, C.Sc., egyetemi docens
Dr. Mezei Mária Ph.D., osztályvezető

Budapest
2017

1 Bevezetés

A kombinált antiretrovirális kezelés (cART) jelentősen megváltoztatta a HIV-fertőzött betegek mortalitását és morbiditását. Az ún. AIDS-definiáló betegségek és bakteriális infekciók aránya csökkent, azonban az nem AIDS-definiáló megbetegedések gyakoribbá váltak. Habár a HIV-fertőzöttek életkilátásai összességében drasztikusan javultak, megközelítik az átlagnépességét, komorbiditásokból fakadóan életminőségük mégis elmarad attól, még a virológiailag stabil egyének esetében is. A HIV-betegek körében ugyanis a hagyományosan magasabb életkorban előforduló betegségek kockázata meghaladja az azonos életkorú, nem HIV-fertőzöttekben tapasztalt értékeket. Az, hogy ez az emelkedett kockázat az életmódbeli különbségekből fakad-e, mint dohányzás, alkoholfogyasztás, illegális drogok fogyasztásának nagyobb aránya, vagy a vírusreplikációból, összetett immunológiai változásokból, a cART hosszú távú toxicitásából, esetleg több faktor kombinációjából következik, továbbra is kérdéses maradt.

Egy lehetséges magyarázat a HIV által okozott krónikus gyulladós állapot. A CD4 T-sejtek deplécióján kívül ugyanis a vírusreplikáció összetett immunológiai aktiváló és inaktíváló hatással bír, melynek eredményeképp immunológiai diszfunkció alakul ki. Ennek egyik fontos megnyilvánulása egy krónikus, minden szervrendszerre kiterjedő gyulladós állapot, mely az életkorhoz kötött és/vagy metabolikus betegségek megnövekedett előfordulásának hátterében állhat. A kórokozók által kiváltott gyulladós folyamatot, mint krónikus betegségeket kiváltó tényezőt, eredetileg Virchow írta le 1863-ban, azóta számos malignus (pl hepatitis C fertőzött betegek krioglobulinémiájának talaján kialakuló limfómák) és nem malignus folyamat (pl ateroszklerózis) hátterében azonosították, mint jelentős faktort. Ezt alapul véve, a HIV-fertőzöttek korai antiretrovirális kezelése és a vírusreplikáció gátlása célszerűnek tűnik a gyulladós állapot és következményeinek megelőzése érdekében, azonban a kezelés hosszú távú kedvezőtlen mellékhatásait is figyelembe kell venni.

A régóta fennálló vita, hogy a kezelés mellékhatásai, vagy a vírusreplikáció által okozott, gyulladós állapot károsabb-e, eldőlni látszik. A nemrég publikált INSIGHT START vizsgálat eredményei az eddigi legfontosabb bizonyítékot szolgáltatották arra nézve, hogy a CD4 számtól függetlenül elkezdett cART előnyei meghaladják a mellékhatásokból fakadó hátrányokat. Jóllehet, a kezelés hosszú távú toxicitásával kapcsolatban továbbra is maradtak megválaszolatlan kérdések. Az alacsony és közepes bevételű országokban, mint hazánkban is, a legújabb gyógyszer kombinációk gyakran nem elérhetőek, a terápiában a régebbi, kevésbé kedvező mellékhatásprofilú szerek is szerephez jutnak.

Magyarországon a betegek jelentős hányada részesült zidovudin vagy lamivudine tartalmú kombinációban, vagy szerepel régebbi proteáz inhibitor a kezelési anamnézisben. Ennélfogva, bár publikált nem adat elérhető, az életkorhoz kötött és anyagcsere-betegségek előfordulása a HIV-fertőzöttek körében hazánkban feltehetően igen jelentős. Összességében kijelenthető,

hogy kevés információ áll rendelkezésre a magyar HIV-fertőzöttek komorbiditásával kapcsolatban, a legtöbb közlemény a fertőző komplikációkról született.

Jelen vizsgálatban a magyar HIV-fertőzöttek májbetegségeire próbáltunk fényt deríteni. A májbetegségek a HIV-fertőzöttek morbiditásának és mortalitásának vezető okai, az ehhez köthető halálozás tízszeresen meghaladja az átlagpopulációban tapasztaltat. Ez a betegségteher a krónikus vírushepatitiszekben nem szenvedő HIV-fertőzötteket is érinti. A HIV replikációja által okozott krónikus gyulladással állapot, a cART hosszú távú mellékhatásai, életmódbeli faktorok, vagy ezek kombinációi mind szerepet játszhatnak. Mivel ezek a faktorok hasonlóságot mutatnak a nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) hátterében azonosított faktorokkal, feltételezhető, hogy a HIV-fertőzöttekben tapasztalt májbetegségek központi eleme a máj elzsírosodása.

A májszteatózis diagnózisára jelenleg a májbiopszia az arany standard vizsgálat. Széleskörű alkalmazását azonban több tényező is korlátozza, melyek közül az életveszélyes komplikációkat lehet kiemelni. Hátránya továbbá, hogy a májzsírosodás csupán szemikvantitatív grading-jét teszi lehetővé. Az NAFLD átlagpopulációban történő gyakori előfordulását figyelembe véve, egy olyan invazív módszer tehát, mint a májbiopszia nem alkalmas a népesség szélesebb körében végzett szűrésre illetve utánkövetésre. Ennek megfelelően az elmúlt időben a nem-invazív vizsgálati módszereket egyre nagyobb érdeklődés övezi. Egy nemrég kifejlesztett módszer, a tranziens elasztográfiával meghatározott CAP (controlled attenuation parameter) a májzsírosodás diagnosztikájában pontos és megbízható eszköznek bizonyult több betegcsoport esetében is.

A májfibrózis vizsgálata során is hasonló problémák merülnek fel. Keresztmetszeti vizsgálatok igazolták, hogy a májfibrózis a hepatitiszvírusokkal nem fertőzött HIV-betegekben is magas, 8.3-41.9%-os prevalenciát ér el. Ennek hátterében a szteatózishoz hasonlóan feltételezni kell a HIV replikáció által okozott immunológiai diszfunkciót, cART toxicitást, életmódbeli faktorokat.

A liver stiffness érték, ami a májfibrózissal arányos, egyidejűleg meghatározható a szteatózist jelző CAP értékkel tranziens elasztográfiát alkalmazva, így a módszer kifejezetten alkalmasnak bizonyulhat HIV-fertőzöttekben. Azonban jelenleg igen kevés, a májfibrózt (és az esetlegesen asszociált faktorokat) tranziens elasztográfiával mérő vizsgálat eredménye érhető el ebben a betegcsoportban, az elérhető adatok pedig túlnyomórészt a hepatitiszvírusokkal fertőzött HIV-betegkekből származnak. A szignifikáns májfibrózis diagnózisához szükséges határértéket övező bizonytalanság miatt továbbá igen széles skálán mozognak a prevalencia megállapított értékei.

Akárcsak a szteatózis esetében, a májfibrózis fennállását sem jelzik minden esetben emelkedett májenzim értékek. A cirrózis kialakulásának megelőzésére, a HIV-betegekben tapasztalható májbetegségek monitorozására tehát újfajta stratégiára van szükség, melyben a nem-invazív vizsgálati módszerek kiemelkedő szerephez juthatnak. A betegségteher és a prevalencia meghatározásához első lépésben epidemiológiai, vizsgálatok szükségesek. Ennek

megfelelően egy keresztmetszeti vizsgálatot terveztünk és kivitelezünk a májzsírosodás és asszociált faktorok meghatározására HIV-fertőzöttekben.

A vizsgálat célja a májzsírosodás prevalenciájának és fokának felmérése volt CAP módszer segítségével. Tekintettel arra, hogy a hepatitiszvírussal nem fertőzött HIV-betegekben korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a májfibrózist illetően, ebben a betegcsoportban előre meghatározott alcsoport analízist is végeztünk. Az eddig publikált vizsgálatokkal ellentétben a LS és CAP értékeket folyamatos változóként kezeltük a regressziókban, így kűszöbölve ki az egyéb betegcsoportokból átvett határértékekhez köthető bizonytalanságot és a bináris változók használatából fakadó információvesztést.

2 Célkitűzések

2.1 Elsődleges célkitűzések

- A szignifikáns májzsírosodás prevalenciájának meghatározása HIV-fertőzöttek körében
- Az antiretrovirális gyógyszerek és a májzsírosodás közötti összefüggések kimutatása
- A HIV-betegség követésében használatos általános immunológiai paraméterek és a májzsírosodás közötti összefüggések kimutatása
- Az általános anyagcsere paraméterek és a májzsírosodás közötti összefüggések kimutatása

2.2 Másodlagos célkitűzések

- A magyar HIV-fertőzött populáció anyagcsereparamétereinek karakterizálása
- A szignifikáns májfibrózis prevalenciájának megállapítása szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó, krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő HIV-fertőzöttekben

2.3 Kiegészítő célkitűzések

- Az antiretrovirális gyógyszerek és májfibrózis közötti összefüggések kimutatása szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó, krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő HIV-fertőzöttekben
- A HIV-betegség követésében használatos általános immunológiai paraméterek, és a májfibrózis közötti összefüggések kimutatása a szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó, krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő HIV-fertőzöttekben
- Általános anyagcsere paraméterek és májfibrózis közötti összefüggések kimutatása szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó, krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő HIV-fertőzöttekben

3 Módszerek

3.1 Vizsgálati populáció

A vizsgálatot az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet (ESZSZK) Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatban való részvételt az ESZSZK HIV Ambulancián 2014. március 1. és október 31. között megjelent, 18 éven felüli betegek számára ajánlottuk fel. Kizárási kritériumként a fennálló terhesség és a tranziens elasztográfia vizsgálat kivitelezhetetlensége szerepelt. A végső (“per protocol”) vizsgálati populációt összesen 136 egyén alkotta (**1. ábra**). A hepatitiszvírussal nem fertőzött, szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó (>50g/nap) HIV-betegek al csoportjában 101 fő maradt.

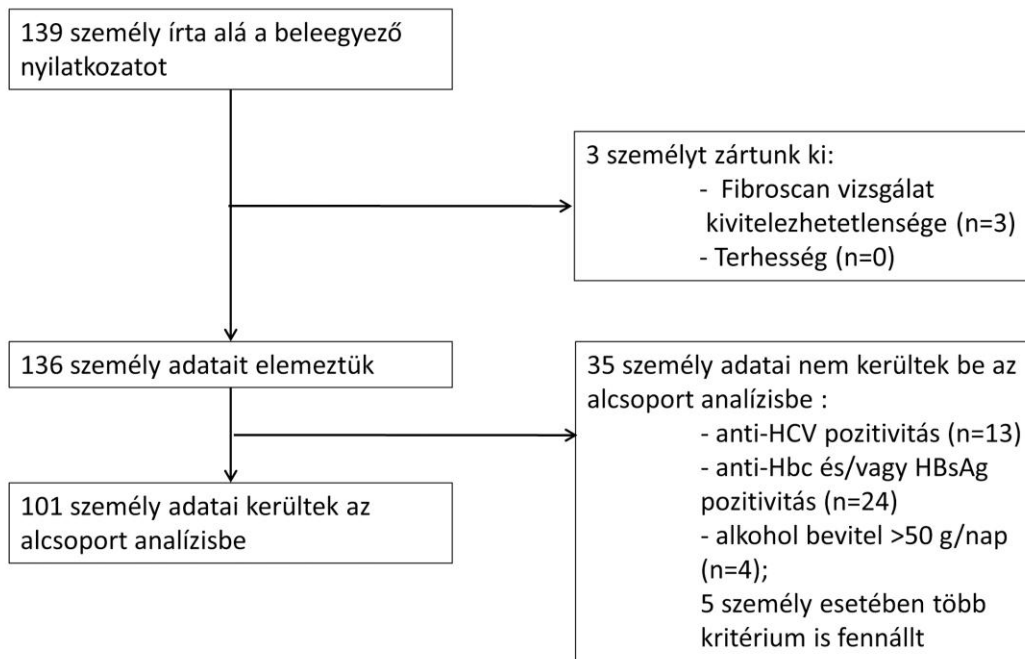
3.2 Interjú és klinikai paraméterek

A tájékozott beleegyező nyilatkozat aláírását követően a vizsgálati vizitre és a tranziens elasztográfia elvégzésére a Budai Hepatológiai Centrumban került sor. Az orvosi anamnézis felvétele, különös tekintettel a társbetegségekre, gyógyszeres kezelésekre, a HIV-fertőzés módjára, a HIV-betegség fennállásának ismert hosszára, antiretrovirális terápiára, alkohol és drogfogyasztási szokásokra is itt került sor. Az antropometriai és demográfiai paramétereket HIV-betegség kezelésében jártas orvos végezte. Az itt nyert információk az ESZSZK HIV Ambulanciáján kerültek kiegészítésre illetve ellentmondás, bizonytalanság esetén ellenőrzésre.

3.3 Tranziens elasztográfia

A tranziens elasztográfia egy a májfibrózis számszerűsítését lehetővé tevő, nem-invazív vizsgálat. A technika ultrahangot (5 MHz) és alacsony frekvenciás (50 Hz) elasztikus hullámot használ, amelyek segítségével kiszámolható a szövetek rugalmassága. A tranziens elasztográfia az FDA által jóváhagyott vizsgálómódszer, számos nemzeti és nemzetközi irányelv ajánlja, köztük a hepatitiszvírusok kezelésére vonatkozó magyar ajánlások is.

Tranziens elasztográfia vizsgálat a CAP mérés egyidejű meghatározását is lehetővé teszi. A CAP elnevezés az algoritmusra utal, amely a 3,5 MHz-es ultrahang teljes attenuációra vonatkozó becslést szolgáltatja (a technikai részletek illetve a szövettani leletekkel történő validálásra vonatkozó információk fellelhetők az irodalomban). A szignifikáns májzsírosodás (S1) meghatározásához a 238 dB/m-es határérték került megállapításra. Előrehaladottabb folyamat kimutatásához a 260 dB/m (S2) és a 292 dB/m (S3) határértéket alkalmazzák. Mivel ezeket a számokat nem HIV-fertőzöttekben végrehajtott vizsgálatok alapján állapították meg, HIV-fertőzöttekben való alkalmazhatóságuk kérdéses. Ebből kifolyólag a statisztikai analízisekben a CAP értéket, mint folyamatos változót kezeltük. A májfibrózis értékére vonatkozó LS értékek esetén ugyanebből az okból hasonlóan jártunk el. A vizsgálatokat FibroScan 502 készülékkel végeztem el (Fibroscan, EchoSens™, Párizs, Franciaország).



1.ábra . A vizsgálati populációk kialakulásának folyamatábrája.

3.4 Statisztika

Az elsődleges kimeneteli változóként a CAP érték szerepelt. Az CAP értékkel való összefüggéseket egyváltozós analízis esetén, kategorikus változókkal két mintás (független) Mann-Whitney U teszttel vizsgáltam. Folyamatos változók esetén Pearson és Kendall- τ rank korrelációt alkalmaztam. A korrelációk megjelenítéséhez a legjobban illeszkedő lineáris görbe, illetve nem-parametrikus korreláció esetén a LOWESS-smoother került felhasználásra. A p-értékeket Bonferroni szerint korrigáltam. A többváltozós analízisek esetén a lineáris modellhez előre meghatározott kovariánsokat adtam hozzá. Dependens változóként a CAP érték szerepelt. A nem-linearitás szükségességét a modell ‘restricted cubic splines’ módszerrel történő kiterjesztésével vizsgáltam, az összesített nem-linearitás szignifikanciáját Wald-F teszttel határoztam meg. A penalizáció szükségességéhez a Hurvich és Tsai’s korrigált Aikake Információs Kritérium adott támpontot. A modellek belső validálásához kalibrációs görbe és optimizmus-korrigált R^2 került kiszámításra bootstrapping módszer (1000 ismétlés) segítségével. A számítások az R szoftver 3.1.2 verziójával készültek.

4 Eredmények

4.1 Vizsgálati populáció jellemzése

Szignifikáns szteatózis összesen 65 (47,8%) betegben volt kimutatható. S1 szteatózist 25 (18,38%), S2-t 16 (11,75%), S3-t pedig 24 (17,65%) résztvevőben diagnosztizáltam. A medián LS érték 5.2 kPa (IQR 2) volt. Összesen 52 (36,76%) beteg testtömegindexe haladta meg a 25 kg/m² -os értéket. Obezitás (BMI > 30 kg/m²) 6 (4,55%) egyénben állt fent. Hipertrigliceridémia (szérum triglicerid szint >1.7 mmol/L) 57 (41.92%), hiperkoleszterinémia (szérum koleszterin szint >5.2 mmol/L) vagy alacsony szérum HDL-C (<1 mmol/L férfiakban, < 1.3 nőkben) pedig 67 (49.26%) betegben fordult elő. A HIV fertőzés 134 (98.5%) résztvevő esetén szexuális, 2 (1.5%) beteg esetében pedig homofília miatti faktorpótláshoz volt köthető. Intravénás droghasználat a résztvevők között bevallásuk alapján nem fordult elő. A vizsgálati populáció tulajdonságait az **1.táblázatban** láthatók.

A krónikus hepatitiszvírussal nem fertőzött, szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó HIV-betegek alcsoportjában a LS érték mediánja 5,1 kPa (IQR 1,7, min-max: 3,0 kPa - 34,3 kPa) volt. Szignifikáns májfibrózis (a <7,2 kPa-es határértéket alkalmazva) 10/101 betegben volt kimutatható. Cirrózis (LS >14,6 kPa) két betegben állt fent. A CAP értékek ebben az alcsoportban 165 dB/m és 385 dB/m között változtak, a medián 239 dB/m (IQR 74) volt. Szignifikáns májelzsírosodás 53 résztvevőben állt fent. A medián BMI 24,74 (IQR 3,32) volt, 25 kg/m² -nél nagyobb testtömegindexe 45 betegnek volt. A medián életkor 42,36 év (IQR 13,4, min-max: 24,35-71,33) volt. A betegek majdnem kizárólag (99/101) férfiak voltak. A medián CD4% 29 (IQR 11, min-max 1-46), a CD8% 44 (IQR 17, min-max 20-78), a CD4/8 arány pedig 0,6383 (IQR 0,4502, min-max 0,01282-1,76) volt. Tizenegy beteg szenvedett diabetesben, 21 szedett gyógyszert magas vérnyomás ellen, lipodisztrófia pedig 12 egyénben állt fenn. A résztvevők közül 92 részesült már élete folyamán antiretrovirális kezelésben, a medián betegséggfennállás 7 év (IQR 9, min-max 0,75-25) volt.

4.2 Egyváltozós analízis: CAP érték és egyéb változók közötti összefüggések

Több folyamatos változóval is erős korrelációt találtunk. Szignifikáns, pozitív összefüggés az életkorral (p<0,001), szérum triglicerid szinttel (p<0,001), testtömegindexszel (p<0,001), betegségfennállással (p<0,001) és LS-szel (p<0,001) mutatkozott. Negatív asszociációt csak a CD8%-al sikerült kimutatni. Kategorikus változók közül a magas vérnyomás jelenléte mutatott csak szignifikáns összefüggést (p<0,001).

1. táblázat. Vizsgálati populáció jellemzői BMI: testtömegindex; CAP: controlled attenuation parameter; cART: antiretrovirális terápia

Parameter	Mean (Median) \pm SD (IQR) [Min-Max]
CD4 %	26.97 (27) \pm 8.93 (12) [1 - 48]
CD8 %	45.59 (44.5) \pm 12.3 (17) [20 - 78]
CD4/8 arány	0,66 (0,63) \pm 0,35 (0,39) [0,01 – 1.76]
Életkor (évek)	44.51 (42.36) \pm 11.06 (13.48) [24.35 - 78.13]
BMI (kg/m ²)	24.69 (24.16) \pm 3.18 (3.62) [18.04 – 37.83]
Szérum triglicerid (mmol/L)	2.543 (1.6) \pm 2.32 (2.3) [0 – 13.1]
Szérum koleszterin (mmol/L)	5.24 (5.2) \pm 1.5 (1.8) [0 – 10,9]
Betegségfennállás (évek)	9.13 (7) \pm 6.71 (9) [0,75 - 28]
Liver Stiffness (kPa)	5.92 (5.2) \pm 3.96 (2) [3 – 36.3]
CAP (dB/m)	245 (237) \pm 52.61 (67) [160 - 385]
	N (%)
cART	125 (91,9)
anti-HBc pozitivitás	13 (9,56)
anti-HCV pozitivitás	13 (9,56)
HBsAg pozitivitás	11 (8,08)
Dohányzás	16 (11,75)
Alkohol (>50g /nap)	4 (2,94)
Nem (férfi)	133 (97,8)
Diabétesz	13 (9,56)
Magas vérnyomás	29 (21,32)
Lipodisztrófia	13 (9,56)

4.3 A CAP érték becslésére vonatkozó többváltozós regressziós modellek

A restricted cubic splines módszert alkalmazó nem-lineáris modellbe minden vizsgált változót hozzáadtam a dohányzás (az értékek 33.09%-a hiányzott) és a nem (a résztvevők 97.8%-a férfi) kivételével. Wald-F teszttel vizsgálva az összesített nem-linearitás nem volt szignifikáns ($p=0,1787$), ezért lineáris modellt állítottam fel. A regresszió jelentős független összefüggést mutatott a testtömegindexszel ($p<0,0001$; regressziós koefficiens 7,0696; 95% CI 4,268 - 9,877). Az asszociáció szintén szignifikáns volt egyéb kovariánsok esetében is

(betegségfennállás, $p=0,0433$; regressziós koefficiens 1,145; 95% CI -0,641 - 2,933; magas vérnyomás, $p=0,0183$; regressziós koefficiens 26,328; 95% CI 4,554 - 48,103).

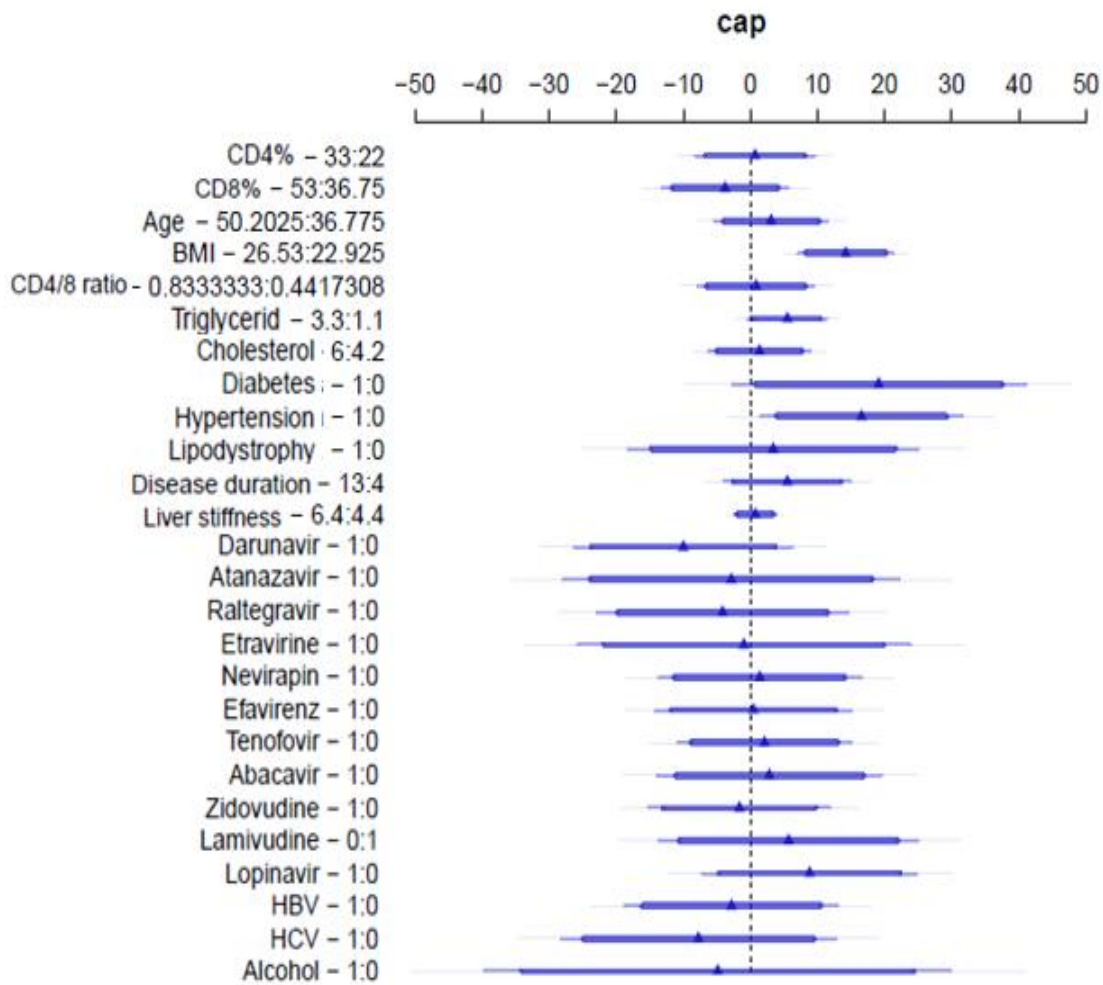
A darunavir terápia szignifikáns negatív összefüggést mutatott ($p=0,0193$ regressziós koefficiens -29,913; 95% CI -5,879 to -4,948). Jóllehet a penalizáció nem volt szükséges, a betegek számához viszonyított nagyszámú kovariáns továbbra is felvetette a túlillesztés lehetőségét. A modell belső kalibrációja és validációja igazolta a sejtést (bootstrap optimizmus-korrigált $R^2=0,0813$). A penalizáció elvégzése ezen lényegesen javított (bootstrap optimizmus-korrigált $R^2=0,2698$). A változók közül csak a testtömegindex ($p<0,0001$; regressziós koefficiens 3,94; 95% CI 1,969 - 5,910) és a magasvérnyomás ($p=0,0328$; regressziós koefficiens 16,557; 95% CI 1,396 - 31,71) maradt szignifikáns (**2. ábra**).

4.4 Egyváltozós analízis: LS érték és egyéb változók közötti összefüggések

Szignifikáns Kendall- τ -rank korreláció az LS és CAP értékek ($p<0,0001$) illetve LS és testtömegindex között volt kimutatható ($p<0,0001$). Nem szignifikáns, de figyelemre méltó összefüggés állt fenn továbbá az életkorral ($p=0,007$, korrigált $p=0,203$). Kategorikus változókkal nem sikerült szignifikáns asszociációt kimutatni.

4.5 Az LS érték becslésére vonatkozó többváltozós regressziós modellek

A többváltozós modellben a nem-linearitás nem bizonyult jelentősnek ($p=0,5658$). Szignifikáns, független kovariánsként a testtömegindex ($p=0,0236$; regressziós koefficiens 0,336; 95% CI 0,0465 - 0,6262), az életkor ($p=0,0458$; regressziós koefficiens 0,0959; 95% CI 0,0018 - 0,1899), és a lopinavir terápia ($p=0,0157$; regressziós koefficiens 2,458; 95% CI 0,478 - 4,438) került azonosításra. A zidovudin tartalmú antiretrovirális terápia ($p=0,0285$; regressziós koefficiens -2,015; 95% CI -3,813 - -0,217) valamint a lipodisztrófia jelenléte ($p=0,04$; regressziós koefficiens -3,693; 95% CI -6,453 - -0,933) szignifikáns negatív összefüggést mutatott. A modell illeszkedése azonban igen gyengének bizonyult ($R^2=0,362$, optimizmus-korrigált $R^2=-0,1856$). Penalizálás után a modellparaméterek némileg ugyan javultak (optimizmus-korrigált $R^2=0,0525$), azonban a modell továbbra is gyengén illeszkedett, szignifikáns kovariánsok pedig nem voltak a továbbiakban azonosíthatóak.



2. ábra. Többváltozós analízis: a kovariánsokhoz tartozó regressziós koefficiensek és konfidencia intervallumok a penalizált modellben. A változás folyamatos változók esetén az 1 IQR változásra értendő. A sötétkék vonal a 90% -os, a világoskék a 95%-os , a vékony világoskék vonal pedig a 99%-os konfidencia intervallumot jeleníti meg.

5 Megbeszélés

Legjobb tudásunk szerint eredményeink publikálásáig mindössze egyetlen vizsgálat történt HIV-fertőzöttek körében, amely a CAP meghatározását alkalmazta májszteatózis kimutatására. Ez a munkacsoport (*Macías és mtsai*) hasonló határértéket (238 dB/m) és módszert alkalmazva 40%-os prevalenciát talált. A mi keresztmetszeti vizsgálatunk hasonló eredményt mutatott ki (47,8%). Fontos azonban kiemelni, hogy a fent említett szerző dichotomizált végpontot használt az analízisben (szignifikáns májszírosodás jelenléte vagy hiánya), míg jelen vizsgálatban a CAP változót folyamatos változóként kezeltük, melynek fő előnye, megelőzhetővé vált a dichotomizálásból fakadó információvesztés. A legtöbb májszírosodással foglalkozó vizsgálat HIV-fertőzöttekben a hepatitisz C vírussal is fertőzött betegekről szól. Ezek a vizsgálatok-főként májbiopsziára alapozva- a szteatózis prevalenciáját széles tartományban írták le (11-72%). Hepatitiszvírussal nem fertőzött HIV-betegek körében kevés adat áll rendelkezésre. A prevalencia 31% és 51% között változott öt, vizsgálati módszerként ultrahangot használó vizsgálatban. *Ingiliz és mtsai*. 60%-os prevalenciát határoztak meg májbiopsziával tartósan emelkedett májenzimokkal rendelkező betegek körében. Látható tehát, hogy a rendelkezésre álló vizsgálatok igen heterogének, mind a vizsgálati módszert, mind a betegcsoportokat illetően.

A szteatózishoz hasonlóan szintén kevés adat áll rendelkezésre hepatitisz vírussal nem fertőzött HIV-betegek liver stiffness értékeit illetően. Ezekben a vizsgálatokban a fibrózis prevalenciája 11% és 42% között változott, különböző határértékeket alkalmazva. A legmagasabb előfordulást *Han és mtsai*. írták le, a vizsgált betegek 42%-ában (39/93) azonosítva kórosan magas LS értéket. A betegek legalább 12 hónapja antivirális kezelésben részesültek, és nem szenvedtek krónikus vírushepatitiszben. Az általuk használt LS határértéket (>5,1 kPa) alkalmazva a mi alcsoportanalízisünkben a szignifikáns májfibrózis prevalenciája még magasabbnak (56/101; 55.44%) bizonyult. Ezzel szemben, *Merchante és mtsai*. 29/258 (11.2%) betegben azonosítottak szignifikáns májfibrózist, egy lényegesen magasabb határértéket alkalmazva (>7,2 kPa). Egy másik munkacsoport (*Rivero-Juarez és mtsai*) ismeretlen okból emelkedett májenzimokkal rendelkező HIV-fertőzöttek körében 10,6%-os előfordulást azonosított a *Merchante és mtsai* által használt határértéket alkalmazva. Ezzel a cutoff-fal saját alcsoportanalízisem is hasonló eredményt mutatott (9,9%). Egy másik vizsgálat (*Mohr és mtsai*.) 10%-os prevalenciát írt le. Látható tehát, hogy a májfibrózis prevalenciájának tekintetében eredményeink igen hasonlóak az irodalomban közöltekhez. Mindazonáltal az alkalmazott határértékek sokfélesége igencsak megnehezíti az eredmények összehasonlítását. A megfelelő határérték azonosításához májbiopsziával végzett összehasonlításra lenne szükség, azonban ilyen vizsgálat krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő HIV-fertőzöttek szélesebb populációján még nem történt. *Morse és mtsai*. ugyan a fent említett módon validálták a 7,1 kPa-os határértéket, azonban emelkedett transzaminázokkal rendelkező betegekben. Elképzelhető tehát, hogy ezt a határértéket alkalmazva HIV-betegek szélesebb körében a prevalenciát alulbecsülnénk. A cutoff értékek sokféleségéből adódó prevalencia becslésre vonatkozó bizonytalanság, mint látható igen

jelentős probléma. Ennélfogva az statisztikai analízisekben az LS értéket is folyamatos változóként kezeltem.

A vizsgálati populáció demográfiai paraméterei igen hasonlóak voltak a fent említett, tranziens elasztográfiát alkalmazó vizsgálatokhoz. Kivételt képez a vizsgálatunkban a férfi nem magas aránya, illetve a hepatitiszvírussal fertőzött betegek alacsony száma. Mivel HIV átviteli út majdnem kizárólag szexuális volt, a hepatitis C előfordulása megfelelt az HIV-fertőzött MSM („men who have sex with men”) populációban leírt 1-12%-nak. Ezzel szemben az intravénás droghasználó HIV-fertőzöttek között ez az érték a 72-95%-ot is elérheti. Valószínű tehát, hogy ezeket az eredményeket az intravénás droghasználók vizsgálati populációban lévő hiánya magyarázhatja. A HBsAg szeroprevalenciája (8.08%) hasonlóan bizonyult mind az MSM (9-17%), mind az intravénás droghasználó HIV-betegek (7-10%) körében leírtakhoz. az értékek azonban mindazonáltal valamivel magasabbak, mint a tranziens elasztográfiát HIV-betegek szélesebb, nem szelektált körében alkalmazó vizsgálatokban leírtak (5-6,7%). Ha az izolált anti-HBc pozitivitást is figyelembe vesszük, a vizsgálati populáció közel ötöde érintett. Az izolált anti-HBc pozitívitas jelentősége azonban HIV-fertőzöttek körében nem tisztázott. Bár az egy főre jutó alkoholfogyasztást tekintve Magyarország a világ országai közötti rangsorban előkelő helyen áll (13,3 L/fő) a vizsgált betegek töredéke vallott csak be szignifikáns mértékű alkoholfogyasztást (2,94%). Ez természetesen komoly kételyeket ébreszt az adatok általánosíthatóságával kapcsolatban. Mivel a vizsgálati populációban az intravénás kábítószerhasználók is alulreprezentáltak voltak, fel kell, hogy merüljön a feltételezés, miszerint a vizsgálati kötelezettségek (pl. időpontok betartása) miatt az addiktológiai anamnézissel rendelkező illetve kevésbé együttműködő egyének a vizsgálatban nem vettek részt.

A diabetes prevalenciája (9,56%) némileg magasabbnak bizonyult, mint a magyar átlagnépességben (7,5%), azonban nagyságrendileg megfelelt a proteázinhibitor, stavudin és zidovudin kezelt betegekben tapasztaltakban (7-13%). Érdekes módon, a vizsgálatunkban magasabb, mint a hasonló vizsgálatban megfigyelt prevalencia (4,4-5%). Bár az összehasonlítás a diabétesz különböző definíciói miatt nem lehetséges, az eredmények mégis a magyar HIV-fertőzött populáció magasabb érintettségét tükrözhetik. Ebben szerepet játszhat a proteáz-gátlókkal illetve zidovudinnal kezelt betegek magasabb aránya. A magasvérnyomás-betegség esetén hasonló a helyzet. Jóllehet, a tapasztalt prevalencia (21,32%) nagyságrendileg megegyezik az átlagpopulációban leírttal (22,6%), de a kapott érték feltehetően alulbecsült, hiszen a vizsgálatban a magas vérnyomás betegséget antihipertenzív gyógyszeres kezelés jelenlétével definiáltuk.

Az cART szerekekkel az egyváltozós analízisben nem találtam összefüggést a májzsírosodás mértékével. A többváltozós modellben azonban a független negatív asszociáció a darunavir szedésével szignifikánsnak bizonyult. A darunavir többi proteázgátlóhoz képest kedvező metabolikus mellékhatásprofilja az irodalomban már régebről ismert, ezt ez az eredmény is megerősíti. Hangsúlyozni kell azonban, hogy ez az eredmény feltehetően a modell túlillesztéséből fakad, hiszen a penalizálást követően nem volt kimutatható az összefüggés. Az immundiszregulációra utaló CD4/8 aránnyal, illetve a betegségfennállással nem

azonosítottunk jelentős összefüggést. Kijelenthető tehát, hogy jelen vizsgálatban nem derült fény az antiretrovirális szerek, illetve a HIV-betegség követésében használatos általános paraméterek és a májszteatózis mértéke közötti jelentős kapcsolatra. Az anyagcsereparaméterek és metabolikus faktorok azonban kifejezett összefüggést mutattak a CAP értékkel. Az egyváltozós analízisben a testtömegindex, életkor, magas vérnyomás és szérum triglicerid mutatott szignifikáns asszociációt. A többváltozós modellben a testtömegindex került független szignifikáns prediktorként azonosításra. Ezt az eredményt megerősíti a vizsgálatunk publikálásakor rendelkezésre álló egyetlen hasonló vizsgálat (Macías és *mtsai*.) amely szintén a testtömegindexet azonosította, mint egyetlen szignifikáns independens kovariánst („Odds Ratio”: 1,34; 95% CI 1,22–1,47; $p < 0,001$). A későbbiekben ezt az összefüggést további kutatások is megerősítették.

A magas vérnyomást illetően szintén jelentős összefüggést sikerült azonosítani. Jelenléte a testtömegindexhez hasonlóan az összes többváltozós modellben, mint szignifikáns független változó került azonosításra. Jóllehet ezzel a faktorral az összefüggés nem mutatkozott annyira kifejezettnak, mint a testtömegindex esetében. Jelen vizsgálatban sem a HCV sem a HBV koinfekció és a szteatózis között nem sikerült jelentős összefüggést megállapítani. Az irodalomban fellelhető vizsgálatok szintén hasonló eredményre jutottak.

A krónikus vírushepatitiszben nem szenvedő, alkoholt szignifikáns mértékben nem fogyasztó betegek alcsoporthoz tartozó szignifikáns pozitív korreláció áll fenn az LS érték és a CAP, illetve a testtömegindex között. A többváltozós modellben azonban a penalizáció után egyetlen szignifikáns prediktor sem maradt. Az irodalomban található hasonló vizsgálatok a centrális obezitás jelenlétével, diabétesszel, kimutatható HIV virémiával találtak összefüggést, azonban mind a vizsgálati populáció, mind a májfibrózis kimutatására vonatkozó módszerek igen heterogének voltak. Ezek az eredmények leginkább az a HIV replikáció által kiváltott metabolikus faktorok szerepére világítanak rá. Antiretrovirális szerek tekintetében a legjelentősebb összefüggést Han és *mtsai* írták le. Az általuk végzett vizsgálatban a proteázgátlók kumulatív expozíciója mutatott szignifikáns összefüggést az LS értékkel. A fent említett faktorok szerepének tisztázásához HIV-fertőzöttekben a jövőben elengedhetetlenek lesznek a prospektív, kontrollált vizsgálatok.

Egy nemrég publikált, a jelenlegi vizsgálatban részt vevő, hepatitisz vírussal nem fertőzött HIV-betegek májfibrózisát vizsgáló post-hoc analízis egy alternatív módszert, a Bayes-féle modellátlagolást használta. A közzétett eredmények alapján jelentős hátsó hatásvalószínűség mutatkozott az életkor (84.5%), testtömegindex (49.3%), CD4/8 arány és lipodisztrófia (44.0%) változóknál. Az elemzés pozitív asszociációt sugallt életkor és testtömegindex esetén, míg a CD4/8 arány és lipodisztrófia inkább negatívan asszociált a liver stiffness értékekkel. Ezek a mutatók az öregedés, túlsúly és a HIV által okozott immundiszreguláció szerepére hívják fel a figyelmet. Továbbá rámutatnak az alternatív predikciós modellezési módszerek előnyére kis elemszámú minták esetén, hiszen jelen dolgozatban bemutatott statisztikai módszerekkel ebben a betegcsoportban nem sikerült ezeket az összefüggéseket azonosítani.

Vizsgálatom számos limitáló tényezővel rendelkezik, melyek közül a résztvevők alacsony száma a legfontosabb. Bár összetett statisztikai módszerekkel (penalizáció, belső validáció) az ebből fakadó nehézségek mérsékelhetőek voltak, teljes mértékben ezeket nem lehetett kiküszöbölni, ami főleg az alcsoportanalízisben mutatkozott meg. Egy másik fontos korlátozó tényező a szelekciós „bia”-k feltételezhető jelenléte, amelyre többek között a szignifikáns alkoholfogyasztást beismerő betegek alacsony száma irányíthatja a figyelmet. A vizsgálat fő erőssége a májzsírosodás HIV-betegek szélesebb körében történő meghatározásának nem invazív, kvantitatív, határértékek nélküli módja. Tudomásunk szerint ez volt az első ilyen publikált vizsgálat. Továbbá jelen vizsgálat szolgáltatta az első publikált adatokat a magyar HIV-fertőzött populáció anyagcsere-paramétereiről.

6 Következtetések

A szignifikáns májzsírosodás prevalenciája HIV-fertőzöttek körében a vizsgálat alapján igen magas, a vizsgált populációból minden második egyénben kimutatható volt. Szignifikáns független prediktorként a testtömegindex, a magas vérnyomás, a diabétesz és a szérum trigliceridszint szerepelt a különböző modellekben. A legerősebb összefüggés a testtömegindexszel állt fenn. A nem penalizált modellben független negatív prediktorként a darunavir terápia szerepelt, ezt leszámítva azonban nem sikerült érdemi összefüggést találni a CAP érték és a különböző antiretrovirális szerek vagy immunológia paraméterek között. A vizsgálat eredményei tehát az anyagcsere-paraméterek fontosságára hívják fel a figyelmet. Az életmódbeli változtatások, mint a megfelelő étrend, fizikai aktivitás, elengedhetetlen fontosságúak a zsírmáj elleni küzdelemben, a HIV-betegek gondozásának szerves részét kell, hogy képezzék. A nem invazív CAP és LS mérések határértékek nélküli alkalmazása pedig ígéretes eszköz lehet ezeknek a patológiás folyamatoknak a nyomon követésében, a preventív tevékenységek szervezésében, összehangolásában, rizikócsoportok azonosításában. A tranziens elasztográfiát a jelenleg érvényes európai irányelv (EACS) évenként ajánlja ismételni hepatitiszvírussal fertőzött HIV-betegekben, azonban megfontolandó lenne ezt a gyakorlatot a hepatitiszvírussal nem fertőzött HIV-betegek körében is alkalmazni. Az anyagcserefaktorok és a HIV replikációja által okozott immunológiai diszreguláció szerepét továbbra is hangsúlyozni kell, szem előtt tartva, hogy a nem AIDS-definiáló megbetegedések preventiójában a CD4 számtól függetlenül elkezdett antivirális kezelés a legfontosabb. A cART kedvezőtlen hatásával kapcsolatos aggályokat ennek megfelelően jelen vizsgálat eredményei sem tudták megerősíteni.

Ami a másodlagos célkitűzéseket illeti, a vizsgálati populációban a diabétesz prevalenciája némileg magasabbnak bizonyult, az egyéb anyagcsere és demográfiai értékek pedig nagyságrendileg megfeleltek az egyéb hasonló vizsgálatban leírtakhoz. Kivételt képez a HCV fertőzött és addiktológiai problémákkal rendelkező betegek száma, ami az eredmények általánosíthatóságát kétségessé teszi. Jelentős májfibrózis minden tizedik vírushepatitisszel nem fertőzött, szignifikáns mértékben alkoholt nem fogyasztó betegben volt kimutatható, ami szintén a probléma jelentős voltára irányítja a figyelmet. A kiegészítő célkitűzésekben lefektetett célok nem eredményeztek metodológiai szempontból jelentős összefüggéseket a vizsgált paraméterek és LS érték között, további vizsgálatok szükségesek tehát ezek felderítésére.

A jövőben prospektív, akár randomizált, végpontként folyamatos CAP, illetve LS értékeket használó vizsgálatok segíthetnek jobban megérteni a HIV-fertőzötteket érintő májbetegségeket, melyek közül gyakoriságban kiemelkedik az elhízás „néma” járványának talaján kialakuló nem-alkoholos eredetű zsírmáj.

7 A jelölt saját publikációi

7.1 Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Sulyok M, Makara M, Rupnik Z, Ferenci T, Újhelyi E, Kormos L, Gerlei Z, Szlávik J, Horváth G, Vályi-Nagy I. (2015) Hepatic steatosis in individuals living with HIV measured by controlled attenuation parameter: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27: 679-685.

Sulyok M, Ferenci T, Makara M, Horváth G, Szlávik J, Rupnik Z, Kormos L, Gerlei Z, Sulyok Z, Vályi-Nagy I. (2017) Hepatic fibrosis and factors associated with liver stiffness in HIV mono-infected individuals. *PeerJ*, 5: 2867.

7.2 Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk

Sulyok M, Rózsa L, Bodó I, Hardi R, Tappe D. (2014) Ocular Pentastomiasis in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS Negl Trop Dis*, 8: 3041.

Tappe D, Sulyok M, Riu T, Rózsa L, Bodó I, Schoen C, Muntau B, Babocsay G, Hardi R. (2016) Co-infections in visceral pentastomiasis, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*, 22: 1333-1339.

Tappe D, Sulyok M, Rózsa L, Muntau B, Haeupler A, Bodó I, Hardi R. (2015) Molecular diagnosis of abdominal *Armillifer grandis* pentastomiasis in the Democratic Republic of Congo. *J Clin Microbiol*, 53: 2362-2364.

Hardi R; Sulyok M; Rózsa L; Bodó I. (2013) A Man With Unilateral Ocular Pain and Blindness *Clin Inf Dis*, 57: 469-470.

Sulyok M, Makara M, Újhelyi E, Vályi-Nagy I. (2015) Non-Hodgkin lymphoma and hepatitis C: Where we are and what next? *Pathol Oncol Res*, 21: 1-7.

Makara M, Sulyok M, Csacsovszki O, Sulyok Z, Vályi-Nagy I. (2015) Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin: A case report *J Clin Virol*, 24: 88-93.

Sinkó J, Sulyok M, Denning D. (2015) Burden of serious fungal diseases in Hungary. *Mycoses*, 58: 29-33.

Sulyok M. (2014) Újdonságok a HIV betegség kezelésében. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 19: 563-567.

Sulyok M, Makara M, Újhelyi E, Vályi-Nagy I. (2014) A hepatitis C vírus szerepe non-Hodgkin lymphomák kialakulásában *Lege Artis Medicinae*, 24: 88-93.

Sulyok M; Sinkó J; Mihály I; Szalai B; Csire M; Dolgos J; Reményi P; Bobek I; Masszi T.
(2014) Respiratory syncytial vírus okozta légúti infekciók: egy hazai hematológiai centrum tapasztalatai Hematológia és Transzfúziológia, 47: 17-22.