

## TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV LA ADULȚI

Elisabeta Benea\*, V. Benea\*\*

## REZUMAT

Tratamentul infecției HIV s-a modificat considerabil. Introducerea în practica medicală a tehnicilor de măsurare a încărcăturii virale permite obținerea unor informații utile privind evoluția bolii și eficacitatea tratamentului. Inițierea cât mai precoce a unei polichimioterapii cât mai agresive permite scăderea marcată a încărcăturii virale (ideal sub nivelul nedetectabil), creșterea speranței de viață și încetinirea evoluției bolii. De asemenea, această atitudine reduce la minimum riscul de apariție a tulpinilor rezistente. Rezultatele promițătoare obținute trebuie însă să fie confirmate și prin proba timpului.

**Cuvinte cheie:** inhibitori ai reverstranscriptazei, inhibitorii proteazei, încărcătură virală, polichimioterapie.

După mai mulți ani de stagnare în care a fost demonstrată în mod obiectiv lipsa de eficacitate a monoterapiei cu zidovudină, tratamentul infecției HIV a cunoscut progrese importante. La acestea au contribuit o mai bună cunoaștere a fiziopatologiei infecției HIV, elaborarea unor tehnici noi de măsurare a încărcăturii virale și utilizarea în polichimioterapie a unor noi antiretrovirale cu eficiență crescută (fig. 1).

## 1. Obiectivele tratamentului antiretroviral

Obiectivele tratamentului antiretroviral sunt:

- controlul replicării retrovirale;
- menținerea funcțiilor sistemului imun la un nivel cât mai apropiat de cel normal;
- prevenirea progresiei bolii;
- creșterea speranței de viață;
- menținerea calității vieții.

Din experiența terapeutică obținută în deceniul 1986 - 1996 pot fi extrase câteva concluzii importante:

- în general, evoluția bolnavilor tratați este mai bună decât cea a celor netratați; face excepție grupul bolnavilor cu infecție (aparent) neprogresivă;
- cu cât încărcătura virală este mai redusă, cu atât este mai mare șansa de restabilire sub tratament a

## ABSTRACT

### Treatment of HIV infection in adults

Treatment of HIV infection has changed considerably. The recent availability of new laboratory tools, such as plasma viral load assays, provides valuable information on disease progression and the effectiveness of therapy. The earlier initiation of an aggressive combined therapy than previously recommended has been shown to reduce viral load to undetectable levels, to increase the survival rate and to delay the disease progression. This should be considered as the best way to minimize emergence of drug-resistant HIV strains. Evolution of long-term treatment with optimal compliance is a major challenge.

**Key words:** reverse-transcriptase inhibitors, protease inhibitors, viral load, combined therapy.

funcțiilor sistemului imun;

- o încărcătură virală redusă presupune un număr mic de virioni care se replică, deci și un risc redus de apariție a unor tulpini rezistente;

- asocierea chimioterapicelor antiretrovirale scade încărcătura virală și reduce mult riscul de apariție a tulpinilor rezistente.

Din aceste date rezultă că scopul terapiei antiretrovirale este de a obține și apoi de a menține o încărcătură virală cât mai redusă, ideal sub limita inferioară permisă de tehnicile uzuale: 500 copii/ml.

Acest scop poate fi atins prin **instituirea cât mai precoce a unei polichimioterapii cu o activitate antiretrovirală cât mai agresivă.**

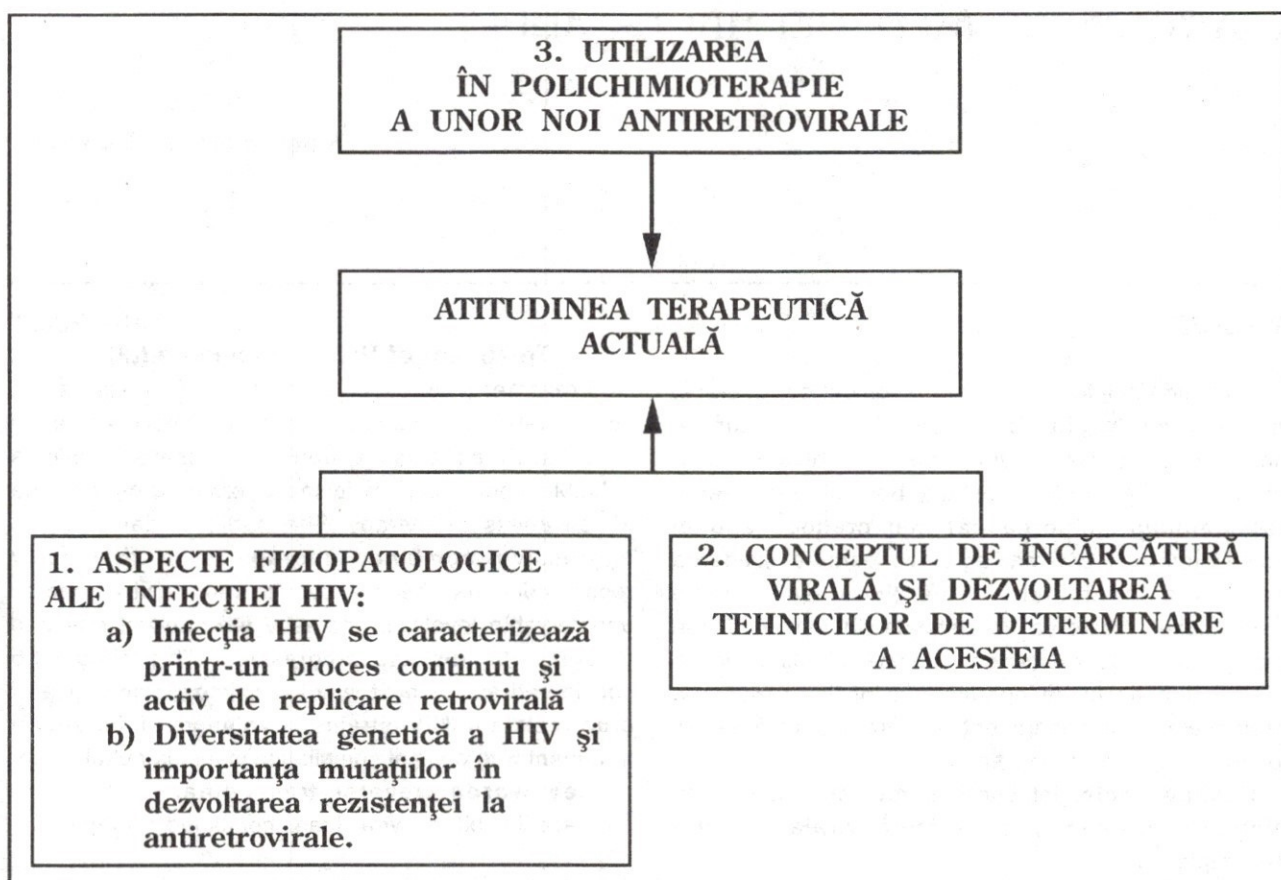
## 2. Inițierea tratamentului antiretroviral

Momentul optim de introducere a tratamentului antiretroviral reprezintă încă un subiect controversat. Se conturează trei tendințe:

- a) Potrivit primei tendințe, tratamentul ar trebui instituit atunci când există o replicare virală semnificativă. Aceasta corespunde (după recomandările Societății Internaționale pentru SIDA pentru anul 1997) unei încărcături virale de peste 5.000 - 10.000 copii/ml.

\* Dr. Elisabeta Benea - medic primar, șef de secție, asistent universitar la Clinica I de Boli infecțioase a Spitalului Colentina, U.M.F. „Carol Davila”, București

\*\* Dr. V. Benea - medic primar, cercetător științific gr. II la Centrul Dermatovenerologic al Spitalului Clinic de Dermatologie „Prof. S. Longhin”, București



**Fig. 1. Elemente care au contribuit la modificarea atitudinii terapeutice în infecția HIV/SIDA**

b) A doua tendință (care s-a impus în Statele Unite) recomandă începerea tratamentului la toți bolnavii cu încărcătură virală detectabilă (peste 500 copii/ml), indiferent de nivelul limfocitelor T CD4+ și de stadiul bolii. Scopul tratamentului la acești bolnavi este de a menține încărcătura virală la un nivel cât mai scăzut pentru o perioadă cât mai îndelungată. Deoarece populația bolnavilor cu infecție (aparent) neprogresivă nu poate fi identificată de la începutul infecției este bine ca toți bolnavii HIV pozitivi să fie considerați ca având risc evolutiv și să fie tratați.

Deși teoretic tratamentul precoce ar trebui să fie o condiție esențială pentru eradicarea infecției, urmează să se verifice în timp și impactul asupra duratei de supraviețuire.

c) Cea de-a treia tendință, care are încă foarte puțini adepți este de a trata toți bolnavii HIV pozitivi, chiar și pe cei cu încărcătură virală nedetectabilă și cu un nivel al limfocitelor T CD4+ peste 500 celule/mm<sup>3</sup>.

Alte indicații ale tratamentului antiretroviral sunt reprezentate de:

- primoinfecție;
- prevenirea transmiterii materno-fetale;
- prevenirea infecției în cazul contactului accidental cu produse infectante.

### 3. Principii generale ale tratamentului antiretroviral

Succesul tratamentului antiretroviral presupune respectarea unor principii generale reprezentate de:

1. Polichimioterapia reprezintă o condiție obligatorie pentru asigurarea unui control eficient al replicării virale și pentru scăderea riscului de apariție a tulpinilor rezistente.
2. Se alege schema terapeutică cea mai agresivă, cu cele mai mari șanse de a reduce și de a menține încărcătura virală sub nivelul de detecție.
3. Se acordă o atenție deosebită alegerii chimioterapicelor antiretrovirale deoarece schema inițială influențează opțiunile terapeutice ulterioare.
4. Se stabilește de la început o alternativă terapeutică de rezervă, la care se va recurge în caz de insucces sau de intoleranță.
5. Se respectă condițiile de asociere a antiretroviralelor:
  - activitate sinergică sau aditivă;
  - evitarea cumulării efectelor toxice și a interacțiunii medicamentoase;
  - absența rezistenței încrucișate;
  - activitate la nivelul tuturor rezervoarelor și situsurilor de replicare virală (SNC, secreții genitale, amigdale etc.);
  - cost cât mai redus.
6. Se verifică și se controlează capacitatea bolnavului de a accepta și de a respecta tratamentul.
7. Individualizarea terapiei antiretrovirale.
8. Respectarea particularităților (de vârstă, sarcină, boli și tratamente asociate etc.).
9. Antiretroviralele se vor administra la doza maximă recomandată.
10. Asigurarea continuității terapiei.

11. Monitorizarea clinică și biologică pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse.
12. Controlul eficacității terapeutice prin determinarea încărcăturii virale la 1 - 2 luni de la începerea tratamentului și apoi la fiecare 3 - 6 luni.
13. Durata tratamentului antiretroviral - subiect controversat; în principiu cât mai mult posibil.
14. Bolnavii cu viremie „nedetectabilă” rămân potențial contagioși (HIV se poate replica în continuare la nivel genital).

#### 4. Modalități terapeutice de primă intenție

Decizia de instituire a tratamentului antiretroviral este determinată de criterii clinice, virusologice și imunologice, iar pentru alegerea schemei terapeutice inițiale vor fi respectate condițiile de eficacitate, acceptabilitate, durabilitate și accesibilitate ale tratamentului (vezi tabelul I). Algoritmul de instituire a tratamentului antiretroviral este prezentat în fig. 2.

**Tabelul I** Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească terapia antiretrovirală

Condiții	Mijloace de obținere	Mijloace de evaluare
<b>Eficacitate</b>	Asocierea de 3 (uneori 2 sau 4) antiretrovirale, cu respectarea dozelor și a orarului de administrare	Se evaluează la 1 - 3 luni de tratament prin determinarea încărcăturii virale și a nivelului limfocitelor CD4+
<b>Acceptabilitatea</b>	Adeziunea pacientului Respectarea precauțiilor de utilizare (patologie preexistentă, medicamente asociate) și adaptarea tratamentului pentru o bună toleranță.	Supraveghere clinică și biologică
<b>Durabilitate</b>	Alegerea asocierilor eficiente, bine tolerate și slab inductoare de rezistență încrucișată Strategie secvențială (alegerea din timp a unor asocieri care vor putea fi utilizate în caz de insucces).	Supraveghere viroimunologică (încărcătură virală, CD4+, detectarea mutațiilor de rezistență) la 2 - 6 luni, în funcție de situația individuală.
<b>Individualizarea tratamentului</b>	Se face pe baza criteriilor clinice, virusologice și imunologice, precum și a capacității pacientului de a accepta tratamentul și de a coopera.	Examen clinic, determinarea încărcăturii virale și a CD4; Supravegherea compliancei.
<b>Accesibilitatea</b>	Cât mai multe antiretrovirale disponibile (pentru scheme inițiale și alternative eficiente). Preț de cost.	

Regimul inițial recomandat astăzi este regimul care are cele mai mari șanse de a reduce și de a menține nivelul încărcăturii virale sub nivelul de detecție (500 copii/ml) permis de tehnicile actuale. Un asemenea regim terapeutic trebuie să includă doi analogi nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei (ANIRT) și un inhibitor al proteazei (IP) cu potență mare in vivo (triterapie).

Înainte de inițierea unui astfel de tratament este obligatoriu să se precizeze dorința și posibilitățile bolnavului de a adera la un tratament complex, potențial toxic și costisitor. O aderență mai puțin bună poate conduce la selecționarea tulpinilor rezistente. Astfel, datorită rezistenței încrucișate dintre IP, întreruperea tratamentului va compromite eficacitatea viitoarelor opțiuni terapeutice.

Deși o triterapie alcătuită din doi ANIRT și un IP este preferată din cauza potenței sale, uneori este necesar să se folosească alte alternative. Principala alternativă este o combinație de doi ani ANIRT și un inhibitor nenucleotidic al RT (INNRT). Nu există suficiente date despre eficiența unei terapii constând dintr-un ANIRT, plus un INNRT, plus un IP.

Pentru pacienții care nu pot beneficia de triterapie (cost, acces etc.) există o serie de alternative, dar toate implică acceptarea unor compromisuri. Pentru un bolnav cu risc mic de progresie a bolii (încărcătură virală mică) și fără acces la triterapie, pare mai corect să se amâne tratamentul, monitorizând încărcătura virală și nivelul limfocitelor T CD4+ până în momentul în care se poate folosi triterapia. Pentru un bolnav cu risc mare de progresie a bolii pe termen scurt și fără acces la triterapie nu se recomandă amânarea începerii tratamentului; inițierea acestuia cu o combinație de doi ANIRT (biterapie) este de preferat. Instituirea unei biterapii impune o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale, astfel încât să se poată iniția prompt un tratament agresiv atunci când apare o creștere susținută a încărcăturii virale.

În ceea ce privește asocierea a doi IP (ritonavir + saquinavir), datele preliminare indică o reducere semnificativă a încărcăturii virale. Se află în studiu și scheme mai complexe de tratament (tetraterapie).

În tabelul II sunt prezentate principalele scheme recomandate pentru inițierea unei terapii antiretrovirale.

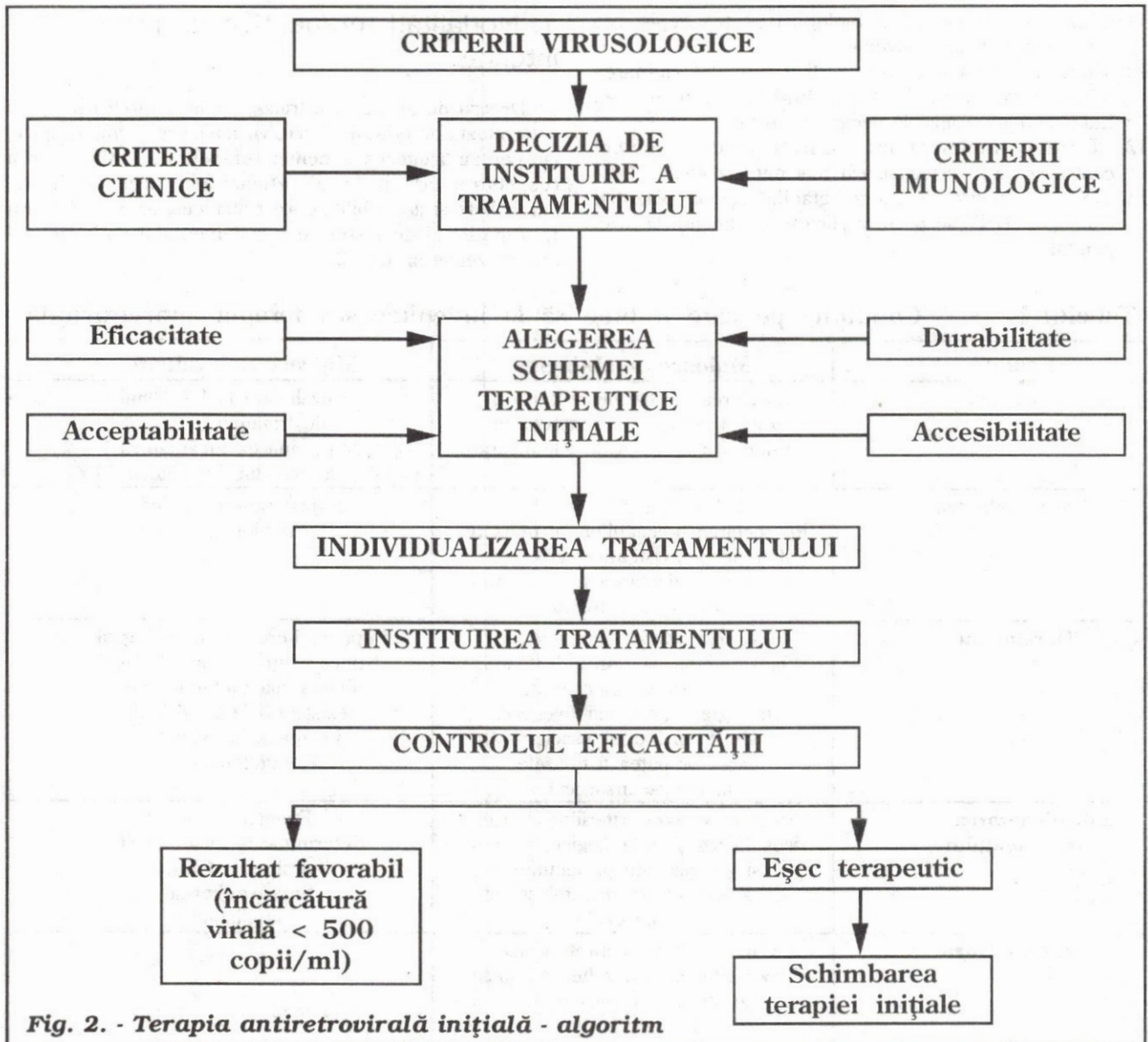


Fig. 2. - Terapia antiretrovirală inițială - algoritm

Tabelul II Chimioterapice antiretrovirale - strategie terapeutică inițială

1. Schemă prioritară (TRITERAPIE): asocierea a 2 INRT cu 1 IP

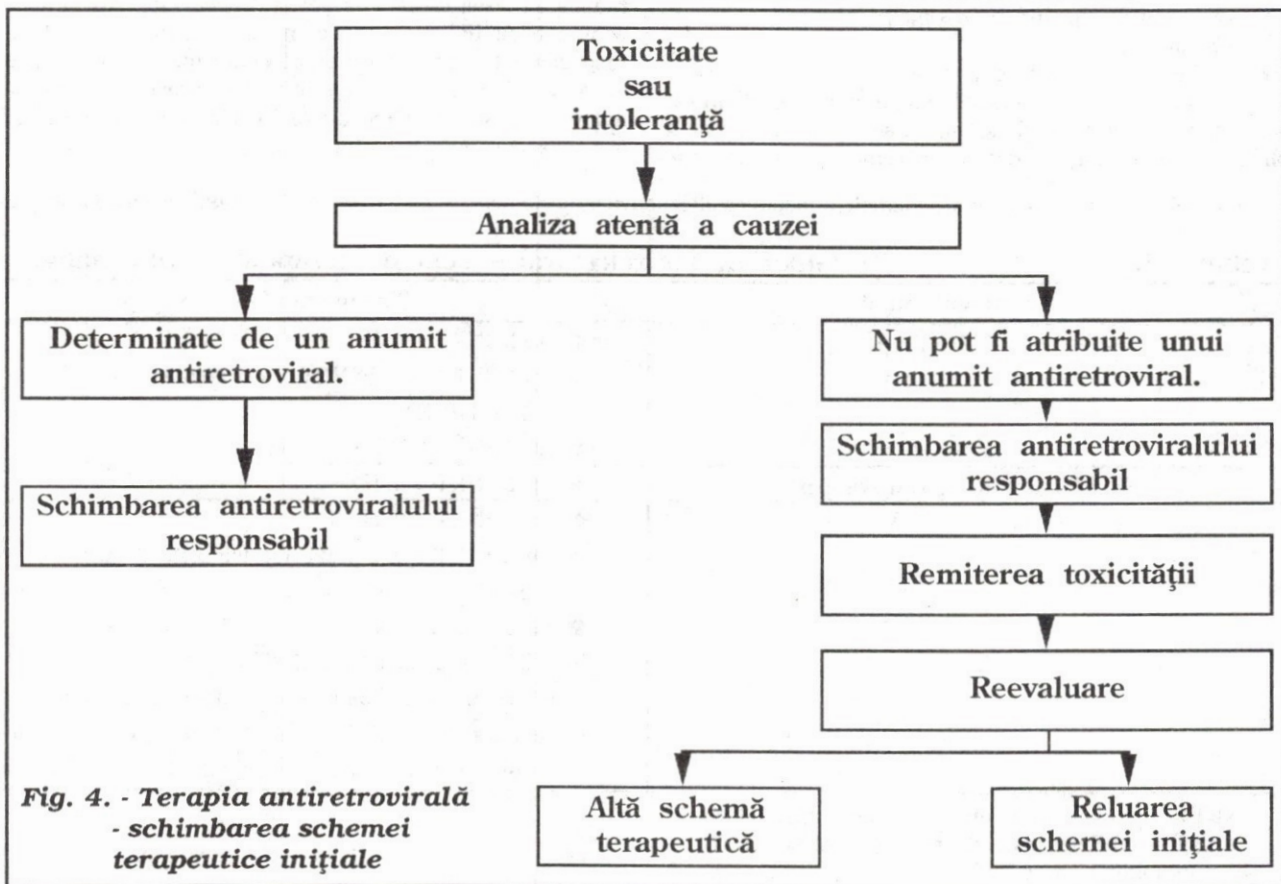
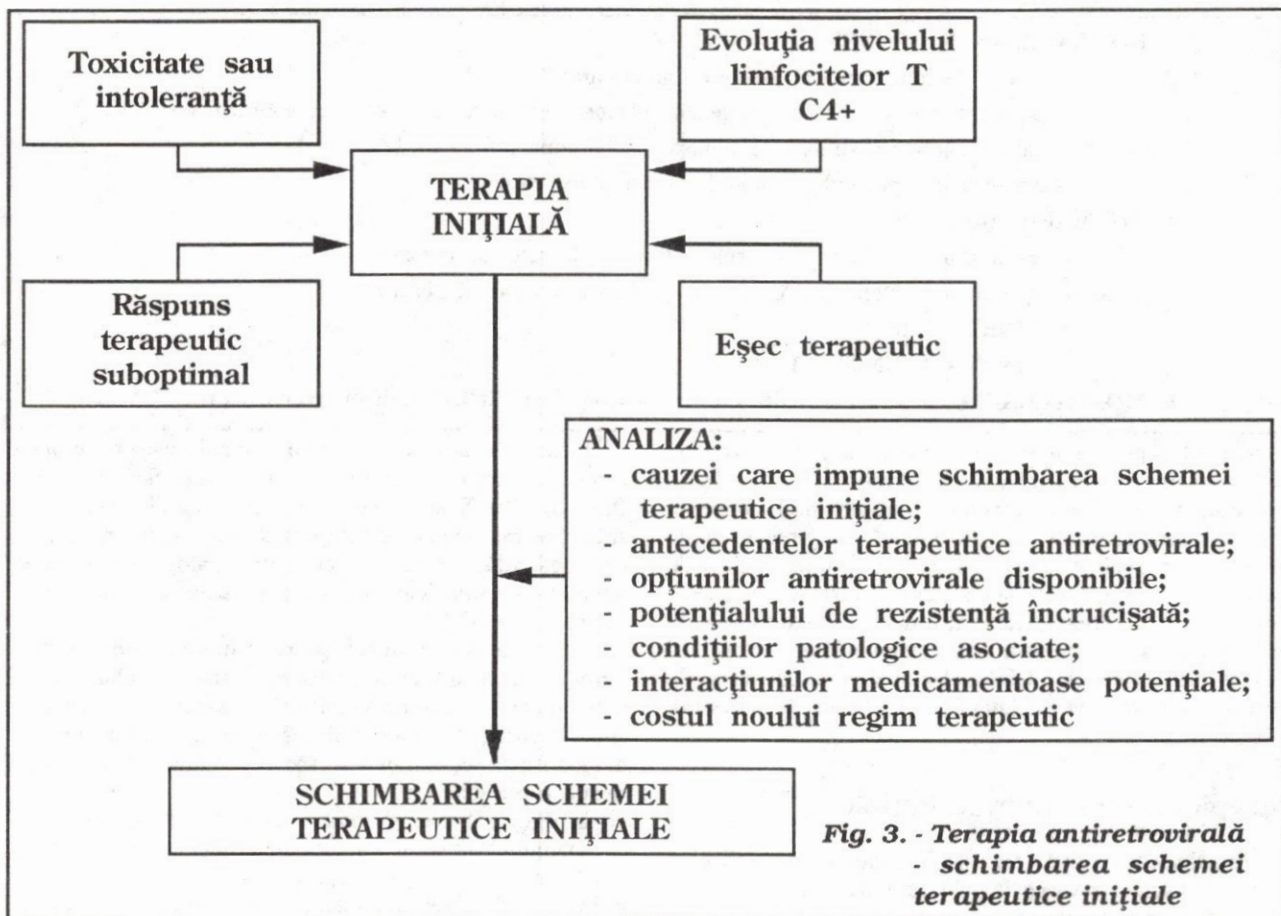
Asocieri de doi inhibitori nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)		Inhibitori ai proteazei (IP)	
ZDV + ddI	Una din cele 5 asocieri	IDV	Unul din cei 3 IP
ZDV + ddC		NFV	
ZDV + 3TC		RTV	
d4T + ddI			
d4T + 3TC			

N.B. - Nu se vor utiliza următoarele asocieri: ZDV + d4T (risc de antagonism), ddI + ddC (profil similar de rezistență și toxicitate cumulată), ddI + 3TC (profil similar de rezistență), ddC + 3TC (profil similar de rezistență), d4T + ddC (toxicitate cumulată).

2. TRITERAPIE cu activitate antiretrovirală mai redusă sau în curs de evaluare:

- 2 INRT + 1 INNRT,
- 2 INRT + saquinavir,
- 3 INRT (ZDV + ddI + 3TC),
- 2 IP (saquinavir + ritonavir) + 1 INRT - se preferă în terapia de rezervă





În figurile 5, 6 și 7 sunt prezentate algoritmurile de schimbare ale schemei terapeutice inițiale în cazul unui răspuns terapeutic suboptimal, în cazul eșecului terapeutic

și, respectiv atunci când nivelul limfocitelor T CD4+ evoluează nefavorabil.

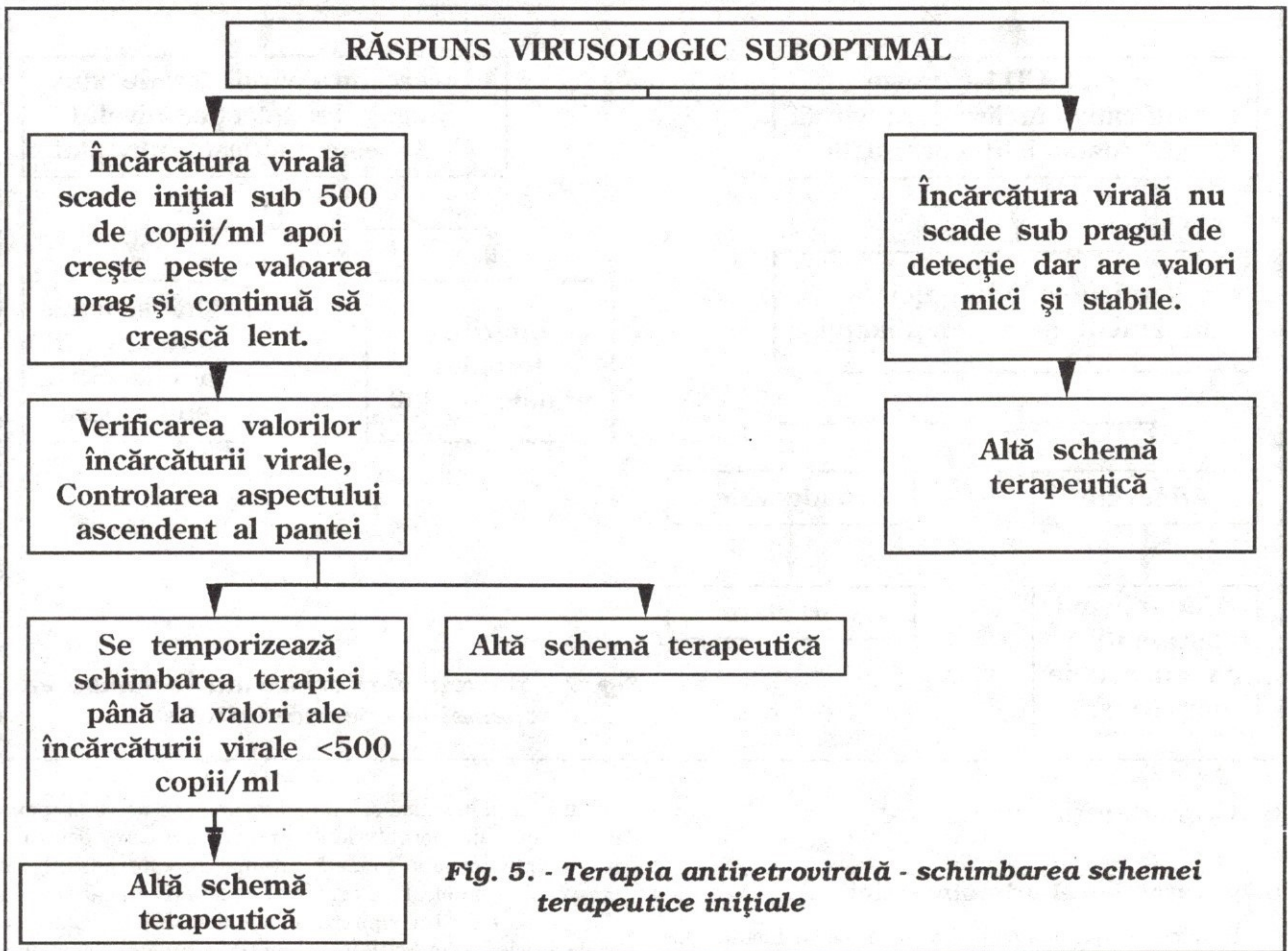


Fig. 5. - Terapia antiretrovirală - schimbarea schemei terapeutice inițiale

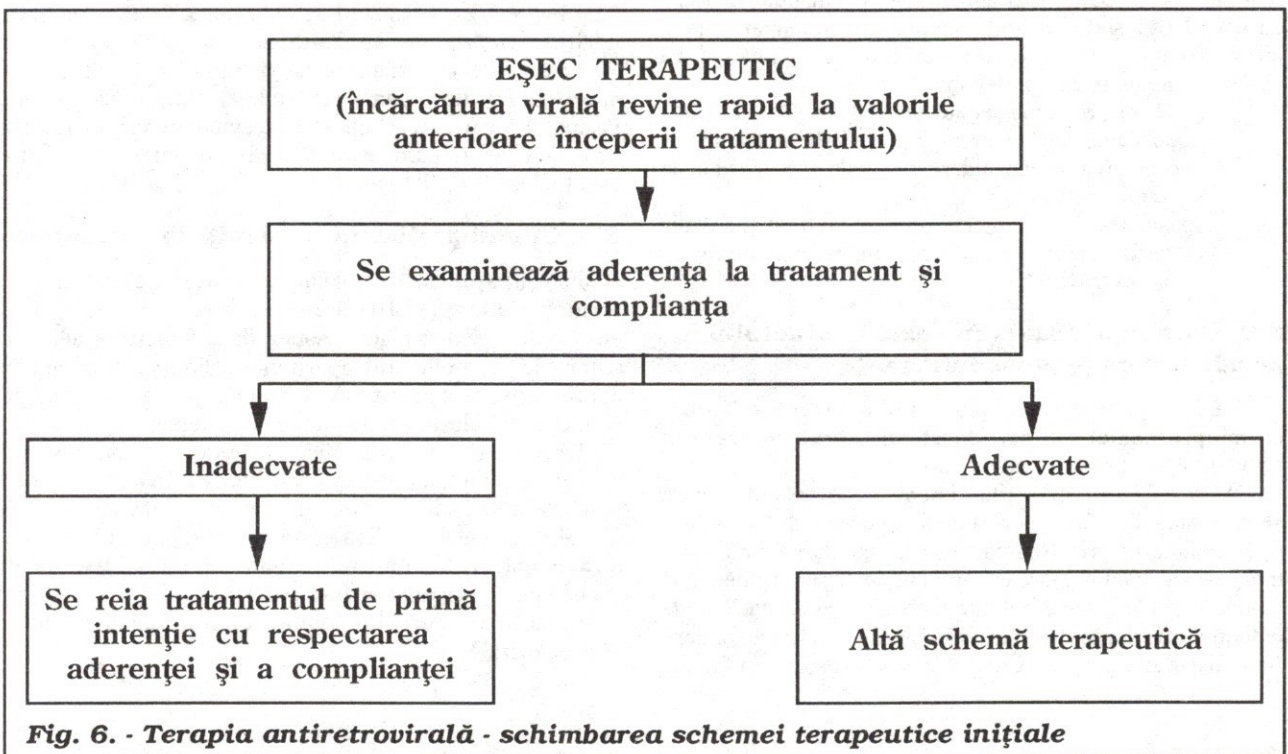
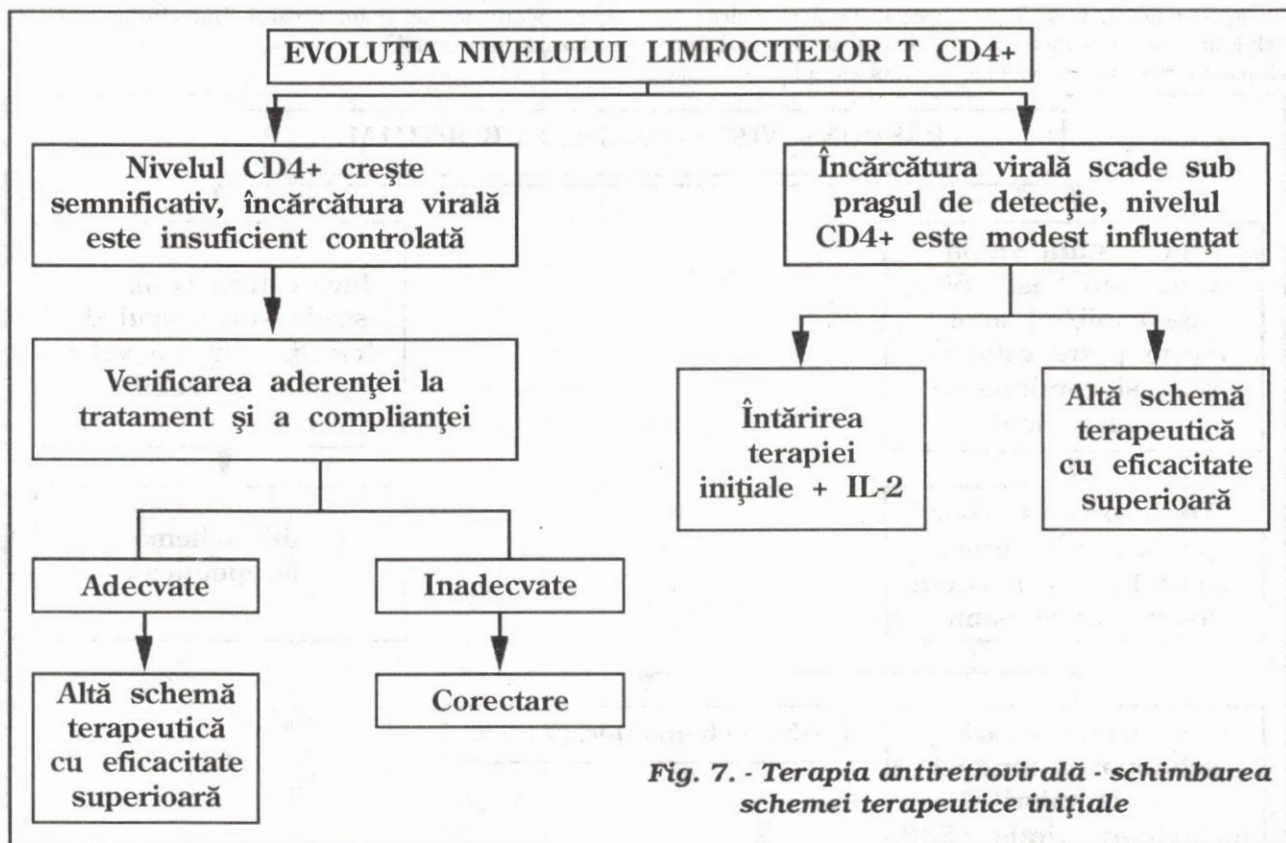


Fig. 6. - Terapia antiretrovirală - schimbarea schemei terapeutice inițiale



**Fig. 7. - Terapie antiretrovirală - schimbarea schemei terapeutice inițiale**

## 6. Considerații particulare

### 6.1. Tratamentul primoinfecției

Tratamentul primoinfecției trebuie să fie instituit cât mai rapid și să fie cât mai agresiv. Se recomandă triterapie cu doi ANIRT și un IP. Tratamentul va fi continuat până la atingerea unor niveluri „nedetectabile“ ale încărcăturii virale și menținut apoi indefinit.

Apar câteva probleme legate de:

- depistarea bolnavilor în faza de primoinfecție;
- acceptarea și apoi aderența totală a bolnavului la acest tratament;
- posibilitatea unei infecții primare cu o tulpină virală rezistentă la unul sau mai multe chimioterapice antiretrovirale.

### 6.2. Chimioprofilaxia în cazul contactului accidental cu produse infectante

Studii preliminare au demonstrat eficiența chimioprofilaxiei antiretrovirale în cazul contactului accidental cu produse infectante.

După aplicarea măsurilor imediate de decontaminare se va evalua cu atenție severitatea expunerii, apreciindu-se tipul expunerii (prin traumatism transcutan, contaminarea mucoaselor, contaminarea tegumentelor), sursa infectantă (sânge, lichide umane contaminate cu sânge, alte lichide potențial infectante, țesuturi infectante) și riscul expunerii (risc foarte mare, risc crescut, fără risc crescut). În funcție

de situația individuală se va recomanda sau se va propune instituirea chimioprofilaxiei antiretrovirale care, pentru a fi eficientă trebuie aplicată cât mai repede posibil, de preferat în primele 1 - 2 ore după expunere. În cazurile cu risc crescut de transmitere a infecției HIV se folosește tripla asociere: doi ANIRT plus un IP. Se preferă zidovudina (200 mg x 3/zi) + lamivudina (150 mg x 2/zi) + indinavir (800 mg x 3/zi) timp de 28 de zile (tabelul IV).

În cazurile de expunere cu risc mic se folosesc doar doi ANIRT (zidovudina + lamivudina), timp de 28 de zile. Pacientul va fi supravegheat și testat periodic (serologie HIV la 6 săptămâni, 3 și 6 luni); vor fi monitorizate eventualele reacții adverse.

### 6.3. Chimioprofilaxia transmiterii perinatale

Folosirea antiretroviralelor în prevenirea transmiterii perinatale a infecției HIV trebuie privită în contextul unui efect optim pentru mamă. Astfel, dacă femeia se află sub triterapie în momentul apariției sarcinii se recomandă continuarea tratamentului. Întreruperea terapiei poate conduce la selectarea de tulpini rezistente.

La femeia care nu se află sub tratament antiretroviral se recomandă monoterapie cu zidovudină din a doua jumătate a sarcinii și în timpul travaliului. Nou-născutul va fi și el tratat cu zidovudină în primele 6 săptămâni de viață. Sub acest tratament s-a redus cu 65 - 75% riscul transmiterii perinatale a infecției HIV.

Se află în curs de evaluare diferite combinații antiretrovirale.

Tabelul IV

## Chimioprofilaxia în caz de accidente profesionale

Expunere	Caracteristicile sursei		
	Asimptomatic, titru mic cunoscut	Infecție simptomatică	Fază terminală infecție acută, titru mare cunoscut
Pătrundere transcutanată ● traumatism superficial ● instrument cu sânge folosit în arteră sau venă ● penetrare musculară adâncă sau injecție recentă	● propusă ● recomandată ● recomandată	● recomandată ● recomandată ● încurajată	● încurajată ● încurajată ● încurajată
Contacte pe mucoase ● volum mic și contact scurt ● volum mare sau contact prelungit ● volum mare și contact prelungit	● propusă ● propusă ● recomandată	● propusă ● recomandată ● recomandată	● propusă ● recomandată ● încurajată
Contact pe tegumente ● volum mic și contact scurt ● volum mare sau contact prelungit ● volum mare și contact prelungit	● propusă ● propusă ● propusă	● propusă ● propusă ● recomandată	● propusă ● propusă ● recomandată

**Regim profilactic recomandat:**

ZDV (600 mg/zi) + 3 TC (300 mg/zi) + Indinavir (2400 mg/zi)

(Indinavirul se recomandă doar în expunerile masive)

Tratamentul se începe cât mai repede posibil (de preferat în prima oră de la expunere).

Durata tratamentului: 28 de zile.

## 7. Concluzii

Progresele reale obținute în ultimii ani în terapia antiretrovirală nu constituie, în ciuda entuziasmului provocat, decât o etapă în procesul complex de control și, eventual, de eradicare a bolii.

Pe de altă parte, costul ridicat al tratamentului (între 10.000 și 25.000 \$ pe an pentru triterapie) face ca acesta să fie accesibil doar unei minorități din cei 5% din bolnavii care trăiesc în țările dezvoltate. În aceste condiții trebuie acordată în continuare o atenție deosebită activităților de educație pentru sănătate care, acolo unde au fost aplicate cu perseverență și-au dovedit eficacitatea.

## BIBLIOGRAFIE

1. **BALTIMORE D.:** Lessons from people with nonprogressive HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 259 - 260.
2. **GIRARD P. M.:** SIDA: L'année 1996. *Med. Mal. Infect.* 1997; 27: 31 - 39
3. **TUBIANA R., KATLAMA Ch.:** Les traitements antiretroviraux. *Med. Mal. Infect.* 1997; 27: 23 - 30
4. **HO D. D.:** Time to hit HIV, early and hard. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 450 - 451
5. **RUTSCHMANN O., HIRSCH B.:** Thérapie anti-HIV: des essais-clés à la pratique quotidienne. *Med. et Hyg.* 1997; 55: 95 - 98.
6. **RUTSCHMANN O., HIRSCH B.:** HIV/SIDA: Ce qui n'est pas encore publié. *Med. et Hyg.* 1997; 55: 866 - 870
7. **PERRIN L., SCHOCKMEL G., YERLY S.:** Les

trithérapies dans l'infection HIV espoirs et limites. *Med. et Hyg.* 1997; 55: 862 - 865

8. **PERRIN L.:** HIV: Implications de données récentes de la pathogénie pour la traitement antiviral. *Med. et Hyg.* 1995; 53: 247 - 250

9. **LEVY J.A.:** Infection by HIV-CD4 is not enough. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1528 - 1530

10. **NAU J.Y.:** L'heure americaine des nouveaux essais de vaccin anti-SIDA a sonné. *Med. et Hyg.* 1997; 55: 1346.

11. **DURANT J. et coll.:** Les anti-retroviraux. *Med. Mal. Infect.* 1996; 26: 45 - 52

12. **GAZZARD B.G., G.J. MOYLE, J. WEBER:** British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals, *Lancet*, 1997; 349: 1086-92

13. **CARPENTER C.C., MARGARET A. FISCHL, SCOTT M. HOMMER:** Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1997, *JAMA*, 277; 1997: 1962-1969