

RĂSPUNSUL CLINIC, IMUNOLOGIC ȘI VIRUSOLOGIC AL TRATAMENTULUI CU EFAVIRENZ LA ADULȚII INFECTAȚI HIV

Simona Ersoiu*, Doinița Ispas*, D. Duiculescu*

REZUMAT

Efavirenz (EFV), inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază, a fost introdus în tratamentul bolnavilor infectați HIV din România în anul 1999. A fost folosit în diverse regimuri terapeutice, în combinație cu inhibitorii de protează sau cu inhibitori nucleozidici.

Obiectivele acestui studiu au constat în evaluarea eficacității și tolerabilității EFV în combinații cu alte preparate antiretrovirale la 35 adulți infectați cu HIV în perioada martie 1999-noiembrie 2000 (22 naivi și 13 pretratați). **Metoda de studiu** a constat în examinarea clinică, imunologică și virusologică a fiecărui pacient înainte de începerea tratamentului, la 4, 8, 14, 26, 40, 52 de săptămâni. Numărul de limfocite CD4 a fost apreciat prin metoda Capcellia, iar nivelul plasmatic al ARN HIV1 cu Amplicor HIV1 Monitor Assay (nivel nedetectabil < 400 copii/ml). 118 bolnavi au fost tratați cu EFV + indinavir (IVD) constituind ramura A de tratament, 11 bolnavi au fost tratați cu EFV + zidovudină (ZDV) + epivir (3 TC), constituind ramura B a studiului, iar restul cu EFV în diverse alte combinații. **Rezultatele** au arătat o creștere în medie de 3.16 ori a numărului celulelor CD4 (de la o valoare medie de 137 celule/mm³ la începerea tratamentului la 431 celule/mm³ la încheierea studiului). Nivelul plasmatic al ARN HIV1 a scăzut cu 2,61 log₁₀ (de la 5,39 log₁₀ la instituirea tratamentului la 2,48 log₁₀ la terminarea studiului). Atât ramura A cât și ramura B a studiului și-au dovedit eficiența ducând la o supresie îndelungată a replicării virale de până la 2 ani. Preparatul a fost bine tolerat. Succesul terapeutic s-a înregistrat la 84 % dintre bolnavi. **Concluzii:** EFV este un preparat antiretroviral non-nucleozidic care în combinație cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază poate fi folosit cu succes ca tratament antiretroviral de primă intenție la adulții naivi infectați HIV.

Cuvinte cheie: Efavirenz, preparate antiretrovirale, HIV, pacienți adulți.

ABSTRACT

Clinical, immunological and virological response to Efavirenz among HIV infected adults

Efavirenz (EFV) a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor was introduced in treatment of HIV infected romanian adults in 1999, used in combination with other protease inhibitors or nucleoside inhibitors. The aim of this study is to evaluate the efficacy and tolerability EFV in combination with other antiretroviral treatment in 35 adults HIV infected, during March 1999 and 2000 (22 naive and 13 pretreated patients).

Key words: Efavirenz, antiretroviral drugs, HIV, adults.

Introducere

De la primele momente ale descrierii infecției HIV în anul 1981, a devenit o certitudine necesitatea instituirii profilaxiei și a tratamentului infecțiilor oportuniste (IO), infecții a căror severitate nu mai fusese descrisă până atunci în practica clinică. Clinicienii s-au găsit în fața unor pacienți aflați în situații extreme, cu o gamă relativ redusă de preparate medicamentoase. Nu rareori, la începutul anilor '80 se depistau bolnavi care prezentau concomitent pierdere importantă în greutate, sarcomatoză Kaposi, infecție cu mycobacterii tipice sau atipice, diaree cu criptosporidium. Deoarece profilaxia acestor infecții nu s-a dovedit suficientă, s-a conturat necesitatea imperioasă de a administra preparate antiretrovirale care cel puțin să inhibe replicarea virusului HIV dacă nu chiar să aibă efect virucid. În absența unor

preparate care să vindece această infecție, principalul scop, a fost acela de a inhiba replicarea virală cât mai mult timp posibil. Prima țintă a replicării virale a fost revers transcriptaza (RT), enzimă care blochează faza inițială a replicării virale pentru a preveni infectarea unor noi celule, neinfluențând celulele afectate deja. Această clasă de preparate antiretrovirale cuprinde: INRT-inhibitori nucleozidici și nucleotidici de RT și INNRT- inhibitori non-nucleozidici de RT. Acestor preparate li s-au adăugat inhibitorii de protează (IP), o gamă eterogenă de produși, care intervin într-o etapă mai târzie a procesului de replicare virală decât inhibitorii de RT. Folosirea IP în combinație cu INRT sau INNRT (terapia HAART- highly active antiretroviral therapy) a reprezentat un moment important al terapiei antiretrovirale (ARV) ³.

Ghidurile curente de tratament ARV ^{8,9} recomandă folosirea terapiei asociate care să cuprindă de exemplu 2

* Simona Ersoiu, Doinița Ispas, D. Duiculescu - Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. Victor Babeș, București

INRT și un IP sau un INNRT.

Odată cu apariția INNRT, o alternativă la terapia HAART a devenit posibilă și mulți pacienți au fost schimbați din tratamentul cu IP în tratament cu INNRT, mai ales datorită aderenței, interacțiunilor, toxicității și eșecului terapeutic. Aderența la multe dintre regimurile conținând IP poate fi dificilă nu numai pentru că necesită un anumit tip de alimentație și hidratare ci și pentru că dozele sunt frecvente și tabletele au dimensiuni mari. Un alt motiv pentru care se poate face schimbarea se datorește interacțiunilor medicamentoase cu terapia concomitentă. Așa se explică de ce INNRT au căpătat o atenție sporită. Deși nu există încă date certe care să ateste că modificările organismelor infectate cu HIV sunt reversibile după schimbarea terapiei cu IP în cea cu INNRT, totuși în urma datelor recente, aderența la tratament, insuccesul virusologic, farmacocinetica, toxicitatea sau dezordinile metabolice sunt influențate pozitiv de această schimbare¹.

INNRT au proprietatea de a se lega de situsul catalitic al RT virale. Pentru a fi activi INNRT nu necesită fosforilarea intracelulară, așa cum se întâmplă în cazul INRT. Au acțiune aditivă sau sinergică cu INRT. Ei inhibă direct RT prin legarea acesteia într-o manieră reversibilă și necompetitivă. Dintre cei 3 INNRT (delavirdine, efavirenz, nevirapine) efavirenz (Stocrin, Sustiva) pare să realizeze cele mai favorabile efecte asupra replicării HIV, alte preparate fiind încă în studiu. INNRT se metabolizează în ficat prin cytochromul P450, ducând la interacțiuni medicamentoase cu compușii care utilizează aceeași cale metabolică, mai ales IP, ale căror nivele plasmatică sunt alterate în prezența INNRT. INNRT sunt preparate cu o barieră genetică scăzută. O singură mutație în gena RT induce un nivel crescut de rezistență fenotipică, ducând la inoportunitatea folosirii INNRT ca monoterapie. La pacienții naivi, numeroase studii au arătat valoarea INNRT în combinație cu INRT și/sau IP. Puține studii au arătat eficacitatea INNRT ca terapie de a 2-a algere. Mutantele rezistente la INNRT sunt plasate în aminoacizii reziduali aliniați așa numitelor locuri de legătură (binding "pocket" site)¹¹.

Efavirenz (EFV) (fostul preparat DMP 266), o benzoxazină¹⁰ este un INNRT care are o activitate bună asupra inhibării virale. Până la acest moment, Efavirenz este singurul preparat non-nucleozidic aprobat a fi administrat doar într-o singură doză zilnică, datorită timpului său lung de înjumătățire. Administrarea sa, indiferent de alimentație, a demonstrat eficacitate durabilă și o toleranță rezonabilă în combinație cu indinavir (IDV, crivivan) și/sau INRT la pacienții aflați în toate stadiile infecției HIV și cu experiența unor variate alte ARV anterioare¹².

Reducerea susceptibilității la EFV a fost raportată la tulpini variate de HIV1 conținând una sau mai multe mutante față de enzima RT. *In vitro* și *in vivo* s-a demonstrat că profilul rezistenței se suprapune parțial cu cel al altor INNRT (nevirapină și delavirdină).

Au fost raportate interacțiuni clinice semnificative ale EFV cu Indinavir (IDV) și saquinvir (SQV). Este necesară o creștere a dozei de IDV de la 800 la 1000 mg de 3 ori/zi în asocierea acestuia cu EFV. Folosirea EFV în combinație cu SQV ca singur IP nu este recomandată.

Administrarea EFV în doză unică în combinația zidovudină (ZDV) + lamivudină (3TC) sau IDV sau nelfinavir (NFV) crește numărul celulelor CD4 și reduce nivelele plasmatică ale ARN HIV sub nivelul cuantificabil (<400 copii/ml) la pacienții infectați HIV. O reducere substanțială s-a menținut

cel puțin 72 de săptămâni^{5, 6, 13}

Efectele adverse cele mai comune ale EFV în combinații cu diferite regimuri terapeutice par să apară cel mai frecvent asupra sistemului nervos central (cefalee, amețeli, insomnie, fatigabilitate), având și efecte dermatologice (rash maculopapular)⁶.

Doza uzuală unică/zi de EFV este de la 200 la 600 mg/zi ca parte a diverselor combinații de ARV, calea de administrare fiind orală. Profilul farmacocinetic arată o concentrație maximă stabilă de 4,1 mg/L după administrarea unei doze zilnice de 600 mg. Timpul de înjumătățire este de 40 până la 76 ore⁴.

În România, EFV a fost introdus în tratamentul ARV din anul 1999, atât la copii cât și la adulți. Unele rezultate ale folosirii lui vor constitui subiectul prezentului studiu.

Obiective

Acest studiu și-a propus evaluarea pe termen lung a eficacității clinice, imunologice și virusologice cât și a tolerabilității EFV în combinații cu alte preparate ARV. Deasemeni a urmărit aderența pacienților la schemele terapeutice conținând EFV. Cercetarea a urmărit și apariția rezistenței clinice și imunologice la lotul de bolnavi tratați cu scheme terapeutice conținând EFV și durata supresiei virale, după schemele terapeutice cele mai folosite.

Material

Studiul retrospectiv și prospectiv a cuprins pacienți adulți (>18 ani) naivi și pretratați diagnosticați cu sau fără IO, anterioare începerii studiului.

Criteriile de includere au cuprins:

- pacienți infectați HIV, femei și bărbați, cu vârste >18 ani, asimptomatici, cu simptome minore dar și cu IO în antecedente, IO aflate în faza de stabilizare;
- numărul de CD4 \geq 350 celule/mm³;
- nivele plasmatică ARN-HIV1 > 50.000 copii/ml.

Criteriile de excludere au fost:

- femei gravide sau care alăptează;
- orice bolnav cu tratament ARV în ultimele 14 zile anterioare inițierii tratamentului cu EFV;
- orice bolnav aflat în tratament cu un alt INNRT anterior acestui studiu.

Metodă

În studiu au fost cuprinși 35 de bolnavi după criteriile de includere și excludere prezentate. Întregul lot de bolnavi a fost evaluat clinic înainte, la începerea studiului, la 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 luni de tratament. Evaluările imunologice și virusologice s-au efectuat la aceleași momente cu cele clinice.

Numărul celulelor CD4 (celule/mm³) a fost determinat prin metoda Capcellia.

Nivelul plasmatic al ARN HIV1 (copii/ml) a fost cuantificat prin testul Amplikor HIV1. Monitor™ (Amplikor®). A fost apreciat ca nedetectabil la un număr de copii < 400/ml.

Toți bolnavii au fost evaluați hematologic, din punct de vedere al funcției hepatice, renale, al glicemiei, al testelor de dislipidemie.

EFV a fost administrat în doză unică de 600 mg/zi, seara, înainte de culcare.

Schemele terapeutice cele mai folosite au fost:

EFV + IDV la 18 pacienți = ramura A

EFV + ZDV + 3TC la 11 pacienți = ramura B

Restul de 6 pacienți au fost tratați cu EFV în combinație cu alte ARV.

S-a apreciat drept eșec terapeutic apariția unei afecțiuni definitorii pentru stadiul SIDA al bolii în timpul tratamentului cu EFV ca și scăderea continuă a CD4 (cu 20% față de valoarea cea mai mare înregistrată după începerea tratamentului ARV ce conținea EFV) cât și persistența peste nivelele de detecție a nivelului plasmatic al ARN HIV1 (> 400 copii/ml) după o scădere importantă a acestuia în timpul studiului. Durata răspunsului a fost apreciată de la momentul începerii supresiei virale până la momentul constatării eșecului terapeutic. Având în vedere că majoritatea bolnavilor au primit doar 2 scheme terapeutice care au cuprins EFV (18 bolnavi tratați cu EFV +IDV și 11 bolnavi tratați cu EFV + ZDV +3TC) rezultatele s-au referit mai ales la aceste loturi, dar și la statusul de bolnavi naivi sau pretratați. Datorită unor deficiențe de ordin tehnic, rezultatele s-au referit mai ales la perioada de 48 de săptămâni de tratament.

Rezultate

Studiul a cuprins un număr de 35 de bolnavi urmăriți în perioada martie 1999-decembrie 2000, timp 21 de luni (84 de săptămâni). Cei 35 de bolnavi reprezintă 38% din totalul de 92 adulți aflați în tratament ARV, în clinica noastră, din anul 1994. Cei mai mulți bolnavi, 15, reprezentând 42,85% au fost depistați seropozitivi pentru HIV în anul 1999, urmați de

câte 7 bolnavi (20%) atât în anii 1998 cât și în anul 2000. În anii 1992, 1994, 1995, și 1996 au fost depistați anual, doar câte un singur bolnav cu HIV (2,86%). Durata medie de la momentul diagnosticului infecției HIV până la momentul începerii tratamentului ARV care să conțină EFV în schemă, a tuturor bolnavilor, a fost de 19 luni (limite 1-58 luni). Cei 21 de bolnavi naivi (60%) au început tratamentul cu o schemă terapeutică care să conțină EFV la 13 luni de la momentul diagnosticului, iar cei pretratați (40%) cu alte scheme terapeutice care nu conțineau EFV, au început acest tratament la 27 de luni de la momentul descoperirii seropozitivității, ei primind anterior alte preparate ARV care au impus întreruperea tratamentului. De fapt întreruperea tratamentului și schimbarea terapiei s-a datorat eșecului clinic și imunologic la 4 bolnavi, doar 2 necesitând schimbarea terapiei ARV din cauza nivelului plasmatic nemodificat sau chiar în creștere al copiilor ARN de HIV1 (nivelul plasmatic ARN al HIV1 fiind testat doar sporadic înainte de anul 1999). Doi bolnavi nu au tolerat prima schemă terapeutică administrată iar efectele adverse la medicația administrată au fost reprezentate de vărsături, scaune diareice, acești bolnavi refuzând categoric continuarea respectivei terapii. Alți 3 bolnavi au prezentat efecte adverse importante precum anemie severă sau icter cu moderată citoliză hepatică. Trei bolnavi (8,57%) au necesitat schimbarea tratamentului ARV din cauza lipsei preparatelor cu care efectuaseră tratamentul până la acel moment, deși evoluția lor era favorabilă.

La începutul cercetării următoarele date demografice și caracteristici de laborator au caracterizat întregul lot de bolnavi și cele 2 ramuri mai reprezentative (tabelul nr.1):

Tabelul 1

Date demografice și caracteristici de laborator

Parametrii	EFV+IDV	EFV+ZDV+3TC	Lot bolnavi
Număr bolnavi	18	11	35
Sex			
-masculin	7 (38,9%)	5 (45,5%)	16 (45,7%)
-feminin	11 (61,1%)	6 (54,5%)	19 (54,3%)
Vârstă (ani)			
medie	37	31	35
mediană	18-60	19-51	18-60
Cale de transmitere			
-sexuală	17 (94,4%)	10 (90,9%)	32 (91,4%)
-parenterală	1 (5,6%)	0	2 (5,7%)
-necunoscută	0	1 (9,1%)	1 (2,9%)
Naivi	10 (55,6%)	9 (81,8%)	21 (60%)
Pretratați	8 (44,4%)	2 (18,2%)	14 (40%)
Valoare CD4/mm³			
medie	97	222	138
limite	0-310	0-320	0-350
Log₁₀ HIV ARN copii/ml			
medie	5,66	5,54	5,61
limite	4,82-6,5	4,78-6,4	4,78-6,5

Clasificarea clinico-imunologică a permis încadrarea celor 35 de bolnavi astfel: 2 bolnavi în clasa A3 (5,71%), câte 4 bolnavi în clasele B2 și C2 (11,42%), 10 bolnavi în clasa B3 (28,57%), 15 (42,86%) bolnavi aflându-se în stadiile avansate ale infecției HIV, stadiul C3, stadiul SIDA.

Anterior începerii tratamentului cu EFV, 19 (54,29%) pacienți au prezentat IO stabilizate. În marea lor majoritate,

acestea au fost reprezentate de tuberculoză cu Mycobacterium tuberculosis cu diverse localizări: 14 (73,68%) tuberculoze pulmonare, 2 (10,52%) tuberculoze extrapulmonare (o meningoencefalită tuberculoasă și respectiv o tuberculoză ganglionară), un bolnav cu toxoplasmoză cerebrală, un sarcom Kaposi cutaneomucos, o meningită cu cryptococcus neoformans.

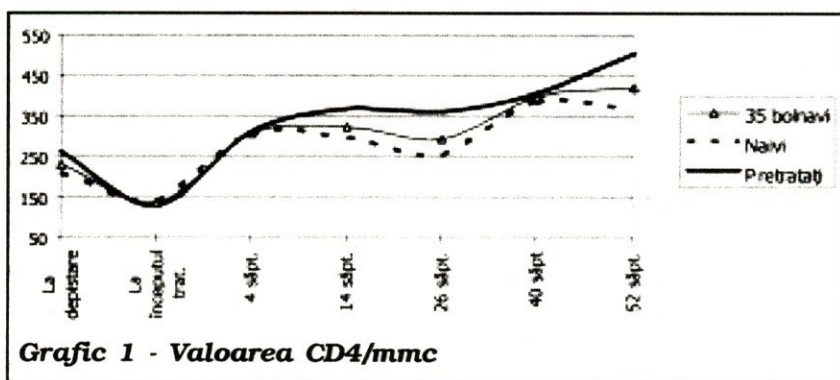
Instituirea tratamentului s-a efectuat conform criteriilor de includere și excludere prezentate. O singură bolnavă fără aderență, întrerupându-și tratamentul după doar o săptămână, a fost exclusă din cercetare. Deasemeni au fost pierduți din evidență încă 2 bolnavi care au decedat la 4 și respectiv 14 săptămâni de la instituirea tratamentului. Pe parcursul studiului, după 16 săptămâni de tratament, a mai fost exclus încă un bolnav la care s-a impus sistarea terapiei datorită unei anemii extrem de severe, anemie mixtă în cadrul unei tuberculoze pulmonare reactivată polichimio rezistente dar și a terapiei ARV care conținea EFV +IDV. Au rămas 31 de bolnavi care au urmat schemele terapeutice stabilite, timp de 80 de săptămâni. Rezultatele cuprind însă informații doar pe o perioadă de 52 de săptămâni. Datorită unor deficiențe de ordin tehnic privind atât cercetarea valorii limfocitelor CD4 cât și a detectării nivelelor plasmatice ale ARN HIV1 nu s-au putut respecta intervalele de timp stabilite pentru control. Ultimele 12 săptămâni de tratament au putut fi apreciate din punct de vedere imunologic și virusologic la toți bolnavii studiați.

Valoarea medie a limfocitelor CD4 pe toată durata este reprezentată în graficul nr.1

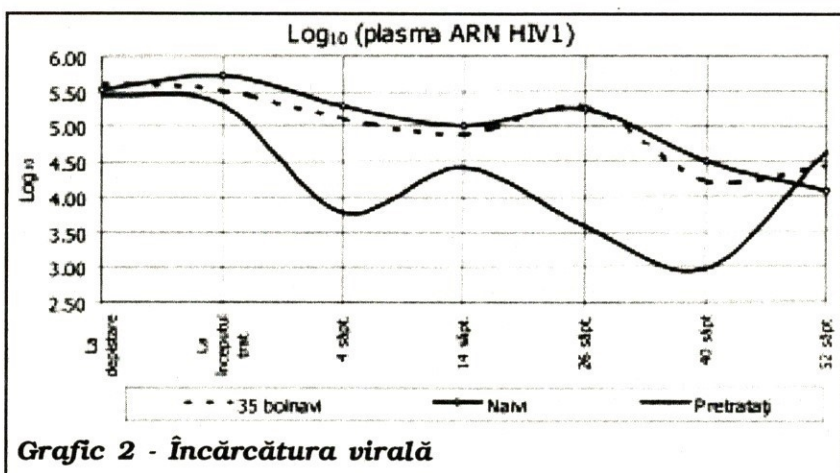
Aceasta a crescut de la 138 limfocite CD4/mm³ la 461 limfocite /mm³ la sfârșitul studiului la toți bolnavii cercetați. La cei 22 (62,9%) bolnavi naivi creșterea a fost de la 143 la 366 limfocite CD4/mm³ iar la cei 13 (37,1%) bolnavi pretratați creșterea a fost de la 130 la 506 limfocite CD4/mm³, după 52 săptămâni de tratament.

Nivelul plasmatic mediu al ARN HIV1 al întregului lot de bolnavi a scăzut de la 324170 copii/ml (5,56 log₁₀) la începutul tratamentului la 26500 copii/ml (2,93 log₁₀) la sfârșitul tratamentului. La fel, la cei pretratați scăderea a fost de la 201513 (5,40 log₁₀) la 42914 copii/ml (2,60 log₁₀) la sfârșitul tratamentului. La pacienții naivi scăderea încărcăturii virale a fost cea mai spectaculoasă: de la 531354 (5,65 log₁₀) la 12137 (3,24 log₁₀) copii/ml (< 400 copii/ml = încărcătură virală nedetectabilă) la încheierea studiului.

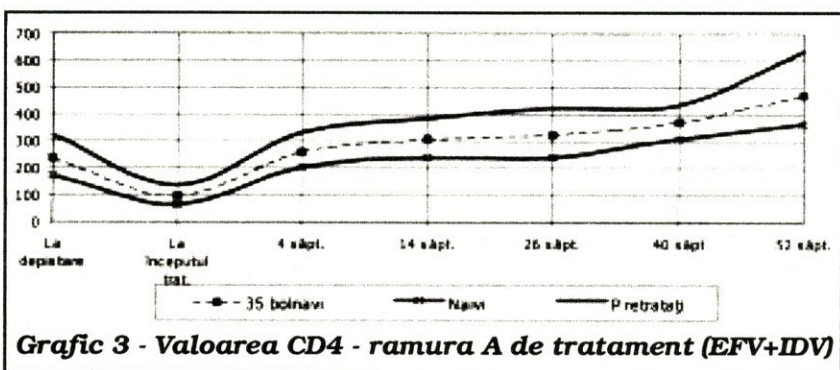
De-a lungul celor 52 de săptămâni s-au înregistrat valori < 400 copii/ml ARN HIV1 la 26 (74,29%) de bolnavi din cei 35 înrolați în studiu și 84% din cei care rămași în studiu. Șase (19,35%) au prezentat valori scăzute ale



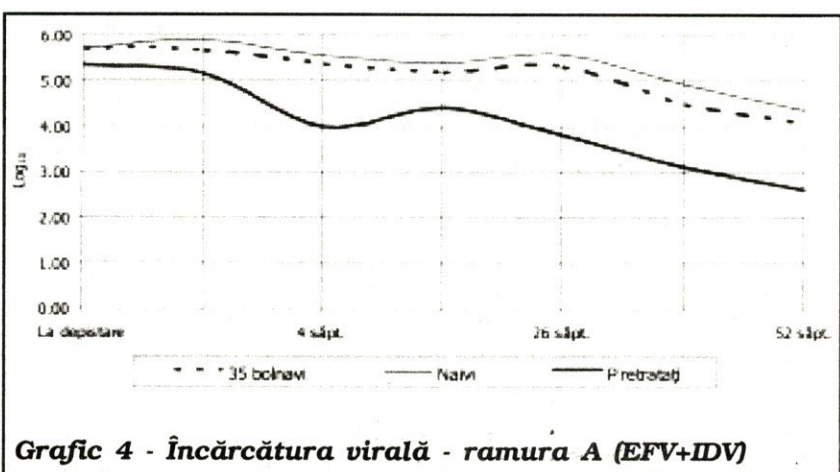
Grafic 1 - Valoarea CD4/mm³



Grafic 2 - Încărcătura virală



Grafic 3 - Valoarea CD4 - ramura A de tratament (EFV+IDV)



Grafic 4 - Încărcătura virală - ramura A (EFV+IDV)

limfocitelor CD4 /mm³ cu peste 20% din valoarea maximă înregistrată pe durata tratamentului concomitent cu creșteri ale încărcăturii virale. Aceste modificări nu au avut expresie clinică decât la 3 bolnavi care au prezentat semne de progresie a bolii (episod de herpes zoster-1 bolnav; candidoză orofaringiană persistentă și rebelă la tratament -1 bolnav; extensie a leziunilor de sarcom Kaposi -1 bolnav). Deși nivelul plasmatic de ARN HIV1 a rămas nedetectabil, după ce a scăzut considerabil față de momentul instituirii tratamentului, o bolnavă a continuat să aibă o creștere de numai 5% față de valoarea de bază a valorii limfocitelor CD4 (în lipsa oricăror manifestări clinice). Bolnavul cu sarcomatoză Kaposi a dezvoltat o tuberculoză pulmonară secundară în ciuda unei încărcături virale nedetectabile dar a unei valori de limfocite CD4 nemodificate față de momentul intrării în studiu (340 limfocite CD4/ mm³ la inițierea terapiei-bolnav naiv- și 320 limfocite CD4/mm³ la încheierea studiului).

În general, tratamentul a fost bine tolerat. Nu s-au înregistrat efecte adverse majore în afara unei anemii pe care a dezvoltat-o bolnavul cu tuberculoză polichimiorezistentă dar tratat și cu IP pe care îl primea în ramura A a studiului. Nu s-a sistat terapia niciunui dintre cei tratați datorită efectelor adverse. Insomniile, fatigabilitatea au fost descrise doar la 3 bolnavi dispărând după 2 săptămâni de tratament. Rash-ul a fost prezent la alți 3 pacienți, dintre care doar unul a necesitat oprirea terapiei cu EFV timp de o săptămână, după care a fost reluată.

Analiza ramurii A a tratamentului la pacienții naivi și pretratați ca și a întregului lot este redată în graficele numărul 3 și 4.

Nivelul plasmatic ARN HIV1 este reprezentat în graficul nr 4.

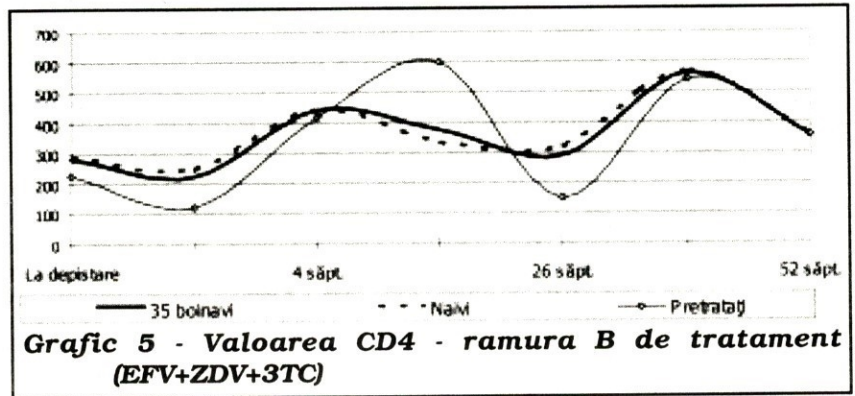
Analiza ramurii B a tratamentului la pacienții naivi și pretratați ca și a întregului lot este redată în graficele numărul 5 și 6.

Nivelul plasmatic ARN HIV1 este reprezentat în graficul nr 6.

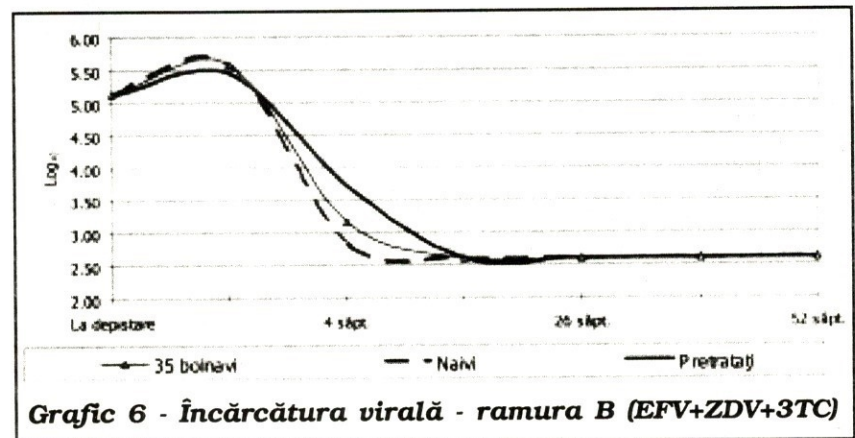
Din cei 35 de bolnavi luați în studiu cărora li s-au administrat diferite scheme de tratament conținând EFV au decedat doar 2 bolnavi (5,71%), dar și aceștia la scurt interval de la instituirea tratamentului ARV.

Discuții

Rezultatele acestui studiu efectuat timp de 52 de săptămâni a arătat în primul rând necesitatea începerii tratamentului ARV relativ precoce înaintea momentului instalării unei depresii imunitare severe și a unei replicări mari a HIV. Analiza întregului lot de bolnavi, indiferent de statusul lor -bolnavi naivi sau pretratați- și indiferent de schema terapeutică aplicată a arătat o creștere medie a numărului de limfocite



Grafic 5 - Valoarea CD4 - ramura B de tratament (EFV+ZDV+3TC)



Grafic 6 - Încărcătura virală - ramura B (EFV+ZDV+3TC)

CD4 de 3,16 ori față de valoarea medie avută la startul terapiei. Nivelul mediu al plasmei ARN HIV1 a scăzut cu 2,61 log₁₀, valoare menționată și de studii efectuate pe cohorte mai mari de pacienți și pe o durată mai mare de timp^{14,15}. Trebuie remarcat și procentul mare (42,6%) de bolnavi aflați într-o fază avansată de imunodepresie încă de momentul aplicării tratamentului cu EFV și alte combinații, !/2 dintre aceștia având valoarea CD4 sub 20 limfocite/mm³, fapt ce ar explica necesitatea instituirii terapiei mai precoce. La bolnavii pretratați încărcătura virală nu a fost tot atât de mare precum la naivi, dar acest fapt nu i-a făcut să se deosebească prea mult de ceilalți.. La 52 de săptămâni toate categoriile de bolnavi au ajuns aproximativ la același nivel al numărului limfocitelor CD4 și al nivelului plasmatic viral. Este mai dificil de explicat discrepanța dintre tendința continuă de creștere a valorii CD4 (chiar dacă la 26 săptămâni de tratament apare o ușoară scădere care se remediază ulterior) și oscilațiile și mai ales, creșterea nivelului plasmatic ARN HIV1 către a 52-a săptămână de tratament. Aceasta ar orienta către o nouă schemă terapeutică, până nu apar și IO, adesea dificil de tratat. Deși imunologic și virusologic această schimbare se impunea, manifestările clinice au întârziat să apară și poate că acesta este avantajul bolnavului tratat: sesizarea din timp a evenimentelor nefavorabile ale replicării virale și a afectării și a altor noi celule nu poate fi anunțată doar de scăderea numărului de celule CD4, pentru că este posibil ca un număr important dintre ele să fie nefuncționale. Astfel nivelul plasmatic al ARN HIV1 este un parametru mult mai fidel stadiului nonprogresiv al infecției HIV.

Analiza celor 2 ramuri de tratament (graficul nr 3 și 4) demonstrează rezultatele încurajatoare pe care ambele regimuri terapeutice o au față de altele care nu conțin EFV,

mai ales în ceea ce privește valorile limfocitelor CD4, la toate categoriile de bolnavi. Continuarea acestei terapii poate va duce la un număr mult mai mare de bolnavi cu încărcătură nedetectabilă, deci la o inhibare susținută a replicării virale. La ramura B deși această inhibare este mai accentuată există probabilitatea unei depresii imunitare mai accentuate și deci șansa apariției unei IO severe, fatale, este mai mare. Acest fapt a fost bine demonstrat pe cohorte mari de bolnavi și pe o perioadă lungă de timp¹⁵.

Existența a 84% dintre bolnavi cu încărcătură virală nedetectabilă < 400 copii/ml la naivi este încă un argument al avantajului și succesului recunoscut, că cel mai adesea primul regim terapeutic început are și șansele cele mai mari de reușită. Scăderea încărcăturii virale din a 14 săptămână de tratament poate anunța o durată lungă de supraviețuire cu același regim terapeutic.

Datele obținute în acest studiu demonstrează eficiența EFV în diverse combinații cât și toleranța lui foarte bună. La aceasta se adaugă și aderența bolnavilor la tratamentul cu EFV legată de alimentația folosită și de ritmul de administrare a preparatului.

Concluzii

Regimurile terapeutice cu EFV au demonstrat o supresie virală durabilă timp de peste 2 ani de la administrare.

EFV este bine tolerat, nedemonstrându-se toxicitate cronică sau îndelungată. Este responsabil de un rash minor, pasager, care nu duce la necesitatea întreruperii tratamentului.

Timpul scurs până la eșecul terapeutic este mult mai lung pentru schemele terapeutice care conțin EFV, mai ales dacă se consideră ca eșec terapeutic doar fenomenul de rebound virusologic.

Rezultatele confirmă superioritatea regimurilor care conțin EFV și recomandă folosirea EFV plus IP sau 2 INRT ca regim de primă intenție al terapiei ARV la pacienții naivi.

BIBLIOGRAFIE

Se află la autori.