

# EFICACITATEA TERAPIEI CU NELFINAVIR LA COPII CU INFECȚIE HIV/SIDA

Madelena I. Drăgan\*, Ana Maria Tudor\*\*, Gh. Jugulete\*\*\*

## REZUMAT

Introducerea inhibitorilor de proteaza în schemele de tratament ale infecției HIV a determinat creșterea marcată a eficacității terapiei antiretrovirale. Având în vedere acest lucru, am efectuat un studiu retrospectiv pentru a aprecia eficacitatea schemelor antiretrovirale continuând nelfinavir, la copii. Aceste scheme au arătat un răspuns virologic și imunologic bun. Rezultatele obținute de noi concorda cu cele publicate de alți cercetători în literatura de specialitate. Astfel, nelfinavirul este un inhibitor de proteaza potent, care poate fi folosit atât în schemele de inițiere a terapiei, cât și în schemele alternative.

**Cuvinte cheie:** infecție HIV, nelfinavir, copii.

## ABSTRACT

### The nelfinavir treatment efficiency in children with HIV/AIDS infection

Using protease inhibitors as potent antiretroviral agents increased the efficacy of treatment in HIV/AIDS patients. Therefore, we had studied the efficacy of nelfinavir in HIV infected children, in a retrospective study. This antiretroviral agent had a good virologic and immunologic response, as it is pointed in our study. The same results were obtained in other published studies. Nelfinavir is a potent protease inhibitor and can be used as initial and alternative therapy in HIV infected children.

**Key words:** HIV infection, nelfinavir, child.

Tratamentul etiologic al infecției HIV a cunoscut un progres enorm în ultima decadă a mileniului 2 prin introducerea terapiei antiretrovirale cu potență crescută (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) (2).

Regimurile terapeutice antiretrovirale foarte active - HAART- au drept scop scăderea încărcăturii virale, respectiv scăderea cantității de ARN HIV plasmatic, până la valori nedetectabile, pe o perioadă cât mai lungă de timp. Acest lucru conduce la refacerea imunității urmată de reducerea incidenței infecțiilor oportuniste, deci scade mortalitatea și morbiditatea determinată de infecția HIV (13).

Totuși, aceste scheme terapeutice nu au valoare curativă deoarece virusul imunodeficienței umane persistă în organismul infectat, în celulele și țesuturile "sanctuar", astfel încât eradicarea propriu-zisă a infecției este practic imposibilă folosind regimurile antiretrovirale actuale.

Numeroase studii au arătat faptul că nici chiar tratamentul infecției acute HIV cu HAART nu duce la eliminarea virusului din organismul infectat și nici la prevenirea formării rezervei latente de virus (11).

Principiul de bază în HAART este reprezentat de asocierea a cel puțin 3 antiretrovirale cu activitate inhibitorie asupra replicării virusului imunodeficienței umane dobândite.

Asocierea terapeutică cu cea mai intensă activitate este considerată a fi: inhibitor de protează (IP) plus 2 inhibitori de revers-transcriptază (IRT). Cu potență asemănătoare s-a dovedit a fi asocierea a 3 inhibitori de revers transcriptază, al treilea inhibitor fiind efavirenzul (inhibitor non nucleozidic) sau abacavirul (inhibitor nucleozidic) (12).

Aceste scheme terapeutice s-au dovedit eficiente, nivelul încărcăturii virale în plasmă menținându-se la valori nedetectabile mult timp (13), până la 3 ani la majoritatea

pacienților (17). Supresia virală prelungită obținută cu HAART duce la refacerea imunității și la scăderea incidenței infecțiilor oportuniste (14).

Începerea unei scheme HAART se face pe baza unor criterii de includere stabilite la nivel internațional, care sunt specificate în Ghidul terapeutic al infecției HIV elaborat în 1998 și actualizat în 2001 de către Comisia de luptă anti SIDA a Ministerului Sănătății din România (8).

Trebuie subliniat faptul că aceste recomandări terapeutice se modifică în timp, pe baza noilor informații cu privire la patogenia infecției HIV, a studiilor de apreciere a eficacității tratamentului și toleranței acestuia de către pacienți.

De asemenea descoperirea de noi substanțe antiretrovirale mai potente decât cele deja existente pot schimba radical schemele terapeutice.

Stabilirea schemei inițiale este foarte importantă pentru succesul terapiei pe termen lung (15). De aceea trebuie luat în considerare atât scopul principal al tratamentului antiretroviral, și anume, supresia replicării virale și refacerea imunității, dar nu trebuie neglijate compliance și toleranța medicației de către pacient.

Experiența clinică a dovedit că prima schemă terapeutică, mai devreme sau mai târziu, trebuie înlocuită datorită apariției rezistenței virusului la medicația antiretrovirală. Acest lucru obligă să prevedem asocierea de medicamente ce poate fi folosită după eșecul primei scheme terapeutice încă din momentul stabilirii tratamentului antiretroviral inițial.

Alegerea schemei terapeutice la copii trebuie să aibă în vedere faptul că simptomatologia și evoluția infecției HIV este diferită de cea a adulților (1). De asemenea, există multiple diferențe între copii și adulți și în ceea ce privește

\* Profesor universitar dr. Madelena I. Drăgan, UMF "Carol Davila", Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", Clinica de Boli Infecțioase III - Pediatrie

\*\* Asistent universitar dr. Ana Maria Tudor, UMF "Carol Davila", Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", Clinica de Boli Infecțioase III - Pediatrie

\*\*\* Preparador universitar dr. Gheorghiu Jugulete, UMF "Carol Davila", Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", Clinica de Boli Infecțioase III - Pediatrie

farmacocinetica medicamentelor în general, precum și a celor antiretrovirale în particular.

Și în cazul indicatorilor frecvent utilizați pentru inițierea și monitorizarea terapiei, respectiv nivelul sanguin al limfocitelor CD4 și încărcătura virală plasmatică, există diferențe între copii și adulți (4).

Profilul subtipurilor de limfocite T variază cu vârsta. De exemplu, la sugar nivelul CD4 este mult mai mare decât la adult. Nivelul limfocitelor T helper la copil este similar cu cel al adultului la vârsta de 6 ani (5).

De asemenea, nivelul ARN HIV din ser este puternic influențat de vârstă. Astfel unele studii (6) au demonstrat că sugarii infectați perinatal au niveluri foarte mari ale încărcăturii virale, peste 500 000 copii/ml în primele 2 luni de viață, apoi nivelul scade treptat pe parcursul primului an de viață. Acest profil diferă foarte mult de cel al adultului, probabil datorită lipsei de maturitate imunologică a sugarilor.

Dacă la adulți s-a putut demonstra existența unei legături directe între nivelul ARN HIV și evoluția bolii, putându-se stabili un prognostic pe baza încărcăturii virale (7), la copii această legătură directă nu a fost stabilită, astfel că nu se poate prevedea evoluția infecției HIV în funcție de nivelul viremiei. De aceea realizarea unor ghiduri terapeutice pentru copii este mai greu de elaborat (1).

O serie de studii (15), precum și unele ghiduri terapeutice de pediatrie (16), consideră că inhibitorul de protează de primă alegere pentru începerea terapiei antiretrovirale la copii și chiar la adulți este nelfinavir asociat cu cel puțin doi IRT.

Având în vedere acest lucru, am efectuat un studiu retrospectiv deschis pe un lot de copii aflați în evidența Clinicii de Pediatrie a Institutului de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", care au primit tratament cu nelfinavir asociat cu 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT).

SCOPUL studiului efectuat a fost de a evalua eficacitatea asocierii terapeutice: nelfinavir plus 2 INRT la copii cu infecție HIV.

## MATERIAL ȘI METODE

Am efectuat un studiu retrospectiv deschis pe o perioadă de 18 luni, care a cuprins 26 de copii diagnosticați cu infecție HIV, aflați în evidența Clinicii de Pediatrie a Institutului de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș".

Pacienții studiați au primit triplă terapie antiretrovirală, respectiv o asocieră de 2 inhibitori de revers transcriptază și nelfinavir. INRT utilizați în studiul nostru, în diverse asocieri, au fost: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), stavudina (d4T) și zalcitabina (ddC).

Copii incluși în studiu au fost evaluați clinic, biologic, imunologic și virusologic la începutul tratamentului și periodic pe parcursul terapiei respectiv la 1, 3, 6, 12 și 18 luni.

Evaluarea virusologică a copiilor studiați s-a realizat prin determinarea încărcăturii virale în ser, care s-a efectuat prin tehnica de amplificare genică (PCR) Amplicor Roche.

Statusul imunologic a fost apreciat prin determinarea nivelului limfocitelor CD4 în sânge, prin tehnica flowcitolimetrică.

De asemenea, pacienții au fost monitorizați din punct de vedere biologic pentru evidențierea reacțiilor adverse ale substanțelor antiretrovirale cele mai redutabile. Astfel, periodic, s-a efectuat hemoleucograma completă și s-a determinat nivelul sanguin al: transaminazelor, colesterolului,

lipidelor, trigliceridelor, glicemiei, ureei și creatininei. Pe parcursul studiului au fost efectuate și alte examene paraclinice, în funcție de situația clinică particulară a fiecărui pacient.

Administrarea nelfinavirului s-a realizat împreună cu alimentele, deoarece numeroase studii au dovedit că astfel crește absorbția la nivel intestinal, biodisponibilitatea acestuia variind între 20% și 80% (12). Doza zilnică de nelfinavir a fost împărțită în 3 prize.

Studii recente (18) au arătat că administrarea la 12 ore nu modifică eficacitatea terapiei, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică (T<sub>1/2</sub>) este de 3,5 - 5 ore. De asemenea nu crește nici riscul reacțiilor adverse. Aceasta ar putea crește complianța la tratament a pacientului. Totuși în studiul nostru s-a utilizat administrarea în 3 doze, conform indicațiilor Ghidului Ministerului Sănătății (8).

Absorbția digestivă a INRT administrată în studiul nostru nu este influențată de alimente (8), astfel că momentul administrării acestora a fost ales în funcție de toleranța pacientului.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Bolnavii studiați, respectiv 26 copii, au format lotul A. Acest lot a fost împărțit la rândul său în două loturi: B și C.

Lotul B este format din 7 pacienți care nu au primit tratament antiretroviral anterior începerii studiului nostru, denumiți pacienți "naivi".

Lotul C este format din 19 pacienți pretratați cu una sau două scheme de antivirale, dar naivi la inhibitorii de protează (IP), precum și la inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (TABEL 1).

**Tabel 1** Scheme anterioare de tratament primite de pacienții din Lotul C

Scheme anterioare de tratament	Nr. cazuri
1 Naivi	7/26 (26,9%)
2 AZT +ddC	9/26 (34,7%)
3 AZT+3TC	10/26 (38,4%)

### a) Descrierea loturilor

Vârsta medie în momentul diagnosticării infecției HIV la copiii cuprinși în lotul A este relativ mare, respectiv 6,85 ani. Aceasta se explică prin faptul că nu au fost incluși în studiu copii mici.

În studiul nostru nu au fost incluși nou născuți, deoarece inhibiția citocromului P450 de către inhibitorii de protează crește riscul de icter nuclear (1). De asemenea procesul de glucuroconjugare hepatică și excreția renală sunt imature la această vârstă (3). Astfel administrarea inhibitorilor de protează care sunt metabolizați hepatic și sunt inhibitori puternici ai citocromului P450 este contraindicată.

De asemenea nu sunt suficiente studii privind toleranța și eficacitatea nelfinavirului la copii sub 2 ani, astfel că și aceștia au fost excluși din studiul nostru.

Lotul A cuprinde un număr egal de fete și băieți, cu vârste cuprinse între 9 și 16 ani, vârsta medie fiind de 10,5 ani la momentul începerii studiului.

Din lotul B fac parte 7 copii, 3 fete și 4 băieți, cu vârste cuprinse între 9 și 11 ani, cu o medie de 9,85 ani.

În lotul C au fost cuprinși 10 fete și 9 băieți între 8 și 16 ani, vârsta medie fiind de 10,73 ani.

Observăm că, din punctul de vedere al distribuției pe vârste și sexe, cele trei loturi studiate au fost relativ omogene.

Remarcăm faptul că, în studiul nostru, durata medie de diagnosticare a infecției HIV până la începerea triplei terapii conținând nelfinavir a fost de 3,65 ani.

Această durată relativ lungă se explică prin numărul mare de copii pretratați aflați în studiu, respectiv 19 cazuri (73%).

Stadializarea infecției HIV la copii studiați a fost stabilită după criteriile de clasificare a infecției HIV pediatrice CDC Atlanta 1994 (vezi Tabelul 2).

**Tabel II Distribuția cazurilor în funcție de stadiul infecției HIV**

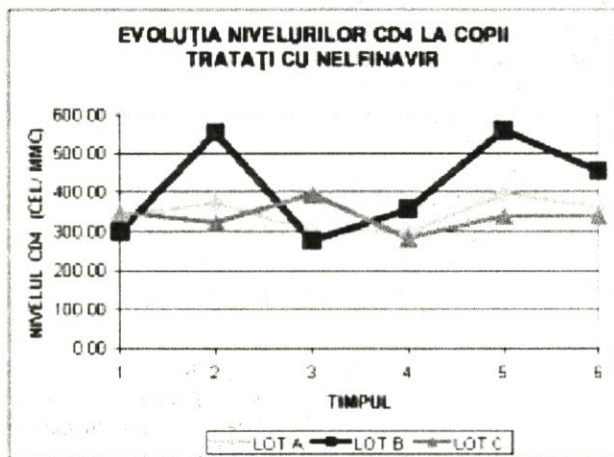
Stadiul infecției HIV	Nr. cazuri
1 A2	1/26 (3,8%)
2 B1	1/26 (3,8%)
3 B2	16/26 (61,5%)
4 C2	7/26 (26,9%)
5 C3	1/26 (3,8%)

În momentul începerii studiului majoritatea pacienților, respectiv 92,3%, aveau imunodepresie moderată (CD4 între 200 și 500 celule/mm<sup>3</sup>).

Schemele terapeutice utilizate în studiul nostru au fost Nelfinavir + AZT + 3TC - 6 cazuri (23%), NFV + 3TC + d4T - 18 cazuri (69,2%), NFV + AZT + ddC - 1 caz (3,8%) și NFV + 3TC + ddC - 1 caz (3,8%).

#### b) Răspunsul imunologic

Primul parametru studiat de noi a fost evoluția nivelului seric al celulelor CD4, care a fost utilizat ca indicator al statusului imun al pacienților cuprinși în cele trei loturi. Rezultatele obținute sunt reprezentate în Figura 1.



**Fig. 1 Evoluția nivelului celulelor CD4 la copii studiați**

Urmărind figura 1, se observă faptul că, la începutul studiului, nivelul seric mediu al celulelor CD4 a înregistrat valori asemănătoare la cele 3 loturi studiate. Astfel nivelul CD4 a fost cuprins între 183 și 518 celule/mm<sup>3</sup> cu media: 299 cel/mm<sup>3</sup> la lotul B, 348 cel/mm<sup>3</sup> la lotul C și 336 cel/mm<sup>3</sup> la lotul A.

Evoluția nivelului celulelor CD4 la copii naivi (lotul B) arată un răspuns imunologic bun după prima lună de

tratament (momentul 2), valoarea medie a CD4 crescând la 554 celule/mm<sup>3</sup> (+ 155 celule/mm<sup>3</sup>).

La 3 luni de la începerea terapiei, (momentul 3) valoarea medie a limfocitelor T helper la pacienții din lotul B a scăzut la 276 celule/mm<sup>3</sup>. Această depreciere a statusului imun se corelează cu apariția eșecului virusologic la aproximativ 15% din pacienții lotului B, ceea ce se observă în figura 2.

Pacienții naivi (lotul B) rămași în studiu după 3 luni prezintă o curbă ascendentă a nivelurilor limfocitelor CD4 în ser, valorile maxime fiind atinse la 12 luni (momentul 5), respectiv 559 celule/mm<sup>3</sup>.

La încheierea studiului (momentul 6) nivelul seric mediu al limfocitelor CD4 la pacienții din lotul B a fost de 454 celule/mm<sup>3</sup>, înregistrându-se o creștere de 108 celule/mm<sup>3</sup>.

Studiul nostru arată că după 18 luni de tratament cu nelfinavir + 2 INRT, statusul imun al pacienților naivi este foarte bun.

Rezultatele obținute de noi sunt comparabile cu cele obținute și de alți autori (22), ceea ce dovedește că asocierile antiretrovirale studiate de noi determină un răspuns imunologic bun și pot fi alese ca terapie inițială la copii naivi cu infecție HIV.

La copii pretratați (lotul C), după prima lună de tratament, nivelul CD4 înregistrează o ușoară scădere, de la 348 cel/mm<sup>3</sup> la 321 cel/mm<sup>3</sup>. Cu toate acestea, încărcătura virală a prezentat o scădere marcată, la peste 87% dintre pacienți fiind sub 400 copii/ml (figura 2).

Scăderea nivelului seric al limfocitelor CD4 nu a avut implicații clinice, ea nu a fost asociată cu creșterea incidenței infecțiilor oportuniste (tabelul 3).

**Tabel III Incidența infecțiilor oportuniste înainte și după începerea studiului**

Infecții oportuniste	Nr. cazuri anterior începerii studiului	Nr. cazuri după începerea studiului
HERPES ZOSTER	5/26 (19,2%)	1/26 (3,8%)
CANDIDOZA DIGESTIVA	15/26 (57,6%)	5/26 (19,2%)
MOLLUSCUM CONTAGIOSUM	2/26 (7,6%)	0/26 (0%)
TUBERCULOZA	3/26 (11,5%)	0/26 (0%)
TOXOPLASMOZA	1/26 (3,8%)	0/26 (0%)
OTITA CRONICA	1/26 (3,8%)	1/26 (3,8%)
PNEUMONII RECIDIVANTE	3/26 (11,5%)	0/26 (0%)
HERPES SIMPLEX	2/26 (7,6%)	2/26 (7,6%)

Nivelul limfocitelor T<sub>4</sub> la pacienții din lotul C, crește ulterior, atigind valoarea maximă la 3 luni de tratament (momentul 3), respectiv 280 cel/mm<sup>3</sup>, valoare care este însă mai mică decât cea înregistrată la copii din lotul B, după aceeași perioadă de timp, respectiv 554 cel/mm<sup>3</sup>.

La 6 luni de la începerea studiului (momentul 4), la copii pretratați, nivelul seric al celulelor CD4 scade din nou. Corelat cu scăderea imunității se observă creșterea nivelului ARN HIV, arătând apariția eșecului tratamentului antiretroviral, atât virusologic cât și imunologic la aproximativ 27% din copii cuprinși în lotul C (Figura 2).

Urmărind evoluția nivelului celulelor CD4 la pacienții

pretratați observăm o ușoară creștere, care se menține până la sfârșitul studiului.

După cum se observă în figura 1 la sfârșitul studiului (momentul 6) nivelul mediu seric al CD4 a fost mai mare la copii aflați la prima schemă terapeutică, respectiv 454 cel/mm<sup>3</sup>, față de cei care au primit cel puțin două asocieri antiretrovirale, respectiv 337 cel/mm<sup>3</sup>.

Observăm că refacerea imunității la copiii care au avut cel puțin un eșec terapeutic anterior studiului este de mai mică amploare, iar depresia imună apare mai rapid la acești pacienți comparativ cu pacienții naivi, chiar dacă răspunsul virusologic la tratament este bun.

În concluzie, în studiul nostru asocierea nelfinavirului cu doi INRT a fost mai eficientă din punct de vedere imunologic la copii naivi față de cei pretratați după 18 luni de terapie. Aceste rezultate concordă cu datele din literatură (23) care arată un răspuns imunologic foarte bun la pacienții naivi tratați cu nelfinavir.

Deși nivelul CD4 a prezentat fluctuații importante pe parcursul tratamentului la loturile studiate, totuși s-a menținut peste 200 celule/mm<sup>3</sup> pe tot parcursul studiului, iar incidența infecțiilor oportuniste după începerea triplei terapii a scăzut dramatic (vezi tabelul 3).

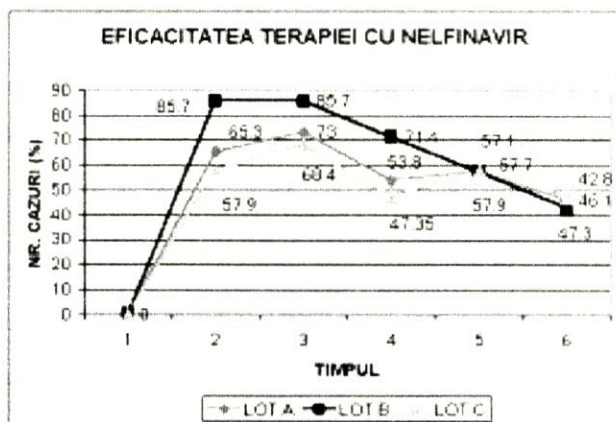
### c) Răspunsul virusologic

Încărcătura virală serică este indicatorul principal folosit pentru monitorizarea eficacității tratamentului antiretroviral.

În studiul nostru rezultatele obținute au fost apreciate folosind analiza ITT (intenție de tratament), în care lipsa rezultatelor, din orice motiv, a fost înregistrată ca eșec terapeutic.

Am definit ca eșec terapeutic creșterea nivelului încărcăturii virale la valori mai mari de 400 copii/ml la pacienții la care ARN HIV a ajuns inițial la valori nedetectabile.

Rezultatele obținute în studiul nostru sunt evidențiate în Figura nr. 2 și tabelul nr. 4.



**Fig. 2 Eficacitatea terapiei antiretrovirale conținând Nelfinavir la loturile studiate**

Aceste rezultate sunt exprimate prin numărul (procentul) pacienților care au nivelul ARN HIV sub 400 copii/ml, respectiv valori nedetectabile ale încărcăturii virale la un moment dat pe parcursul studiului.

În studiul nostru eșecul virusologic se poate datora oricărui antiretroviral cuprins în schemă, INRT sau Nelfinavir, dar în absența unor teste de rezistență fenotipică și/sau genotipică a HIV de care nu am dispus la momentul efectuării

studiului, am atribuit eșecul terapeutic tuturor medicamentelor cuprinse în schema terapeutică.

**Nivelul seric mediu al ARN HIV** la începerea studiului, momentul 1, a fost de 136 988 copii/ml la lotul B (naivi) și de 37 902 copii/ml la lotul C (pretratați), respectiv 61 494 copii/ml la Lotul A.

Urmărind curba eficacității terapiei observăm că la o lună de la începerea tratamentului antiretroviral (Nelfinavir + 2 INRT) 85,7% din copii din lotul B (naivi) au avut valori nedetectabile ale ARN HIV, ceea ce dovedește o eficacitate foarte bună a acestei scheme terapeutice.

Acest procent s-a menținut și după 3 luni, apoi s-a înregistrat o scădere lentă, dar continuă.

După 18 luni de terapie 42,8% dintre pacienți mai aveau încărcătura virală sub 400 copii/ml.

În cazul pacienților pretratați (lotul C) am observat oscilații ale eficacității tratamentului (tabelul nr. 4), în primele luni între 57,9% și 68,4%, apoi, între 57,9% și 47,3%. Aceste oscilații se datorează unui număr de 5 pacienți care au prezentat creșteri ale încărcăturii virale sub 1 log<sub>10</sub> în timpul tratamentului, dar am menținut aceeași schemă de tratament. La acești pacienți s-a înregistrat ulterior, fără a se modifica schema terapeutică, scăderea ARN HIV la valori nedetectabile.

**Tabel IV Procentul pacienților cu ARN HIV sub 400copii/ml în timpul terapiei cu Nelfinavir**

	1 luna	3 luni	6 luni	12 luni	18 luni
Lot A	65.30%	73%	53.80%	57.70%	46.10%
Lot B	85.70%	85.70%	71.40%	57.10%	42.80%
Lot C	57.90%	68.40%	47.35%	57.90%	47.30%

De asemenea observăm că la pacienții naivi (lotul B) scăderea încărcăturii virale este mai rapidă și mai marcată, deși valorile bazale sunt mari, față de lotul de pacienți pretratați la care scăderea încărcăturii virale este mai lentă. Cel mai mare procent de pacienți cu ARN HIV sub 400 copii/ml la ambele loturi a fost înregistrat după 3 luni de tratament.

La lotul C evoluția încărcăturii virale serice este similară cu cea a celorlalte loturi, sugerând o eficacitate bună a nelfinavirului atât la pacienții pretratați, cât și la naivi.

Menționăm faptul că cei 19 copii din lotul C au primit anterior numai inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, care au profilul de rezistență diferit de cel al nelfinavirului.

Rezistența virusului imunodeficienței umane la INRT apare prin mutații la nivelul codonilor: 41, 65, 69, 70, 74, 184, 210, 219 etc (8).

Profilul de rezistență caracterisc pentru nelfinavir este reprezentat de mutații la nivelul genelor 8, 30, 32, 36, 46, 63, 71, 77, 82, 86, 88, 90. Mutațiile tipice care apar în cadrul rezistenței la nelfinavir sunt D30N și L90M. (25).

Deși Nelfinavir are o barieră genetică de rezistență scăzută, fiind suficientă o singură mutație D30N pentru apariția rezistenței fenotipice (10), o serie de studii (9) au arătat că eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu nelfinavir se poate datora chiar mutației de rezistență la nelfinavir D30N.

Această mutație determină clivarea proteazei, ceea ce scade capacitatea de replicare a virusului și duce la formarea de virioni defectivi. Scade deci, capacitatea replicativă a virusului (scade fitness-ul viral) (27).

Aceste mutații nu sunt mutații caracteristice și pentru

alti IP, ceea ce determină un procent relativ scăzut de rezistență încrucișată. De aceea, după eșecul terapiei cu nelfinavir rămân o serie de scheme terapeutice cu ceilalți IP care sunt eficiente, așa cum demonstrează unele studii (21).

La încheierea studiului, după 18 luni de tratament, s-au obținut valori asemănătoare ale eficacității triplei terapii conținând nelfinavir, respectiv 42,8%, lotul B, și 47,3%, lotul C, cu o medie de 46,1% (lotul A) (Tabelul Nr. 4).

Rezultatele studiului nostru nu concordă cu cele raportate de alți cercetători (20) care arată că eficacitatea tratamentului cu Nelfinavir la copii naivi este cuprinsă între 64% și 69% după 12 luni de tratament cu NFV + 2 INRT. Diferențele observate între rezultatele obținute de noi și cele din literatură se pot datora numărului mic de pacienți naivi cuprinși în studiul nostru (7 cazuri).

În ceea ce privește eficacitatea terapiei NFV + 2 INRT la pacienții pretratați cu INRT am obținut rezultate similare cu cele raportate de alți cercetători. Un studiu deschis efectuat în SUA (24) arată că 41% dintre copii pretratați cu INRT aveau încărcătura virală sub 400 copii/ml după 54 de săptămâni de terapie NFV + INRT. În studiul nostru 47,3% dintre pacienții pretratați au avut ARN HIV sub 400 copii/ml.

## CONCLUZII

Rezultatele studiului efectuat de noi arată că tratamentul cu nelfinavir + 2 INRT la copii cu infecție HIV are răspuns imunologic bun pe o durată lungă de timp, atât la pacienții naivi cât și la cei pretratați.

Eficiența imunologică a terapiei este susținută atât de creșterea nivelului CD4 în medie cu 108 celule/mm<sup>3</sup>, cât și scăderea marcată a incidenței infecțiilor oportuniste.

Răspunsul virusologic a fost, de asemenea, bun, 47% dintre pacienți având încărcătura virală sub 400 copii/ml după 18 luni (72 săptămâni) de tratament.

Datele din literatura de specialitate, ca și rezultatele studiului nostru, arată că asocierile terapeutice conținând nelfinavir + 2 INRT sunt potente, fiind eficiente atât la copii "naivi", cât și la cei pretratați.

Eficacitatea bună pe termen lung a Nelfinavirului se datorează scăderii fitness-ului viral prin apariția mutației de rezistență caracteristice (D30N), dar și concentrarea intracelulară la nivelul limfocitelor CD4, foarte bună a acestui inhibitor de protează. Studii recente (28), au arătat că raportul dintre concentrația intracelulară și aria de sub curbă (AUC -expunerea totală la medicament) este cel mai ridicat pentru nelfinavir, urmat de saquinavir, ritonavir și indinavir.

Studiul CTG 575 arată că mutația D30N este specifică nelfinavirului, iar rata rezistenței încrucișate este de aproximativ: 8% pentru amprenavir, 20% pentru indinavir, 18% pentru ritonavir și 16% pentru saquinavir (26).

Utilizarea nelfinavirului în prima schemă de terapie antiretrovirală este indicată, atât datorită răspunsului virologic și imunologic bun, cât riscului relativ mic de apariție a rezistenței încrucișate cu alți inhibitori de protează.

De asemenea asocierea nelfinavirului cu doi INRT, datorită gradului scăzut de rezistență încrucișată cu alti IP, poate fi eficient la pacienții pretratați, eventual "potențat" cu ritonavir sau saquinavir.

Profilul de siguranță, precum și tolerabilitatea nelfinavirului sunt foarte bune, așa cum o arată Studiul 542 Agouron Pharmaceuticals. Reacțiile adverse înregistrate cel mai frecvent au fost cele digestive (diaree 16%, greață 3,6%,

flatulență 3,6%, vomă 3,6%), dar de intensitate mică sau medie (17). Acest lucru asigură o complianță bună la tratament a pacienților, ceea ce reprezintă punctul de pornire pentru o terapie antiretrovirală eficientă.

Nelfinavirul este, astfel, o opțiune terapeutică importantă, atât la pacienții naivi, ca primă schemă ARV, cât și la cei pretratați datorită supresiei virale foarte bune și a eficacității imunologice pe termen lung, la care se asociază toleranței bune de către pacienți.

## BIBLIOGRAFIE

1. Pizzo P.A., Wilfong C.M. - Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and Adolescents - The 3rd edition 1998; pg. 463
2. Carpenter C.C., Fischl M.A., Hamer S.M. - Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendation of International AIDS Society - USA Paul JAMA 1997; 277:1962 - 1969
3. Reed D.M., Besemder J.B. - Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. Pediatric Clinic North America 1989; 36; 1053 - 1074.
4. Palumbo P.E., Raskino C., Fishers et al - Predictive Value of quantification plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count for disease progression and response to therapy in HIV infection infants. JAMA 1998; 279 - 756.
5. Cowens-Bitter W.M., de Groot R., Van der Beemd R., et al. Immunophenotyping of blood Lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte sub population. J. Pediatric 1997; 130; 388 - 393.
6. McIntosh K., Shevitz A., Zakum D. et al - Age and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. Pediatric Inf Dis. J. 1996; 15; 1087 - 1091.
7. Mellors JW, Rinaldo CR., Gupta P., White RM., Todd JA., Kingsley L.A. - Prognosis of HIV 1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; 276: 1167 - 1170.
8. Ministerul Sănătății, Comisia SIDA - Ghid terapeutic în infecția HIV, 2001, pg. 49 - 54.
9. Martinez - Picado J., Savara A.V., Sutton L., et al. Replicative fitness of protease inhibitor - resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. J. Virol. 1999; 73: 3744-3752.
10. Apetrei C., Descamp D., Brun - Vezinet F. Rezistența virusului imunodeficienței umane la antiretrovirale, vol 1, Ed. Humanitas, pg.62, 2000.
11. Finzi D., Herniankova M., Pierson T. et al. Identification of a reservoir of HIV 1 in patient on highly active antiretroviral therapy. Science 278: 1295-1300; 1997.
12. Bartlett J.C., et al. Medical Management of HIV infection 2000-2001, pg. 39-99
13. Carey D. and Cooper D.A. -Therapeutic drug monitoring for protease inhibitors. HIV and AIDS Current Trends, vol. 6, issue 1, pg. 1-3, march 2000.
14. Palella F.J. Jr. et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl. J Med., 1998, 338, 853 - 60.
15. Zolopa A. Clinical optimisation of protease inhibitor sequencing, Satellite Symposium Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Abstract book, pg. 14-16. October 22, 2000
16. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical

Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection (7 January 2000). Available from <http://www.hivatis.org>.

17. **Gathe J., Chu A., Kass C., Paxton W.** Three year experience with nelfinavir combination therapy. 13<sup>th</sup> World AIDS Conference, 9-14 July 2000, Durban, South Africa (Abstract TuPeB 3236).

18. **Johnson M., Petersen A., Winslade J., Clendeninn N.** Comparison of BID and TID dosing of VIRACEPT (nelfinavir, NFV) in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC). 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1-5 February 1998, Chicago USA (Abstract and Oral Presentation 373).

19. **Aweeka F., Jaywardene A., Stappas S., et al.** Failure to detect NFV in cerebral spinal fluid of HIV infected patients with and without AIDS dementia complex. *J. Acquired Immunodef. Synd. Hum. Retrovirol* 1999; 20 :39 - 43.7.

20. **Gibb D., Giaquinto C., Debra M. et al.** A randomised trial evaluating nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in HIV infected children - preliminary results from the PENTA 5 trial. 13<sup>th</sup> World AIDS Conference, 9-14 July 2000, Durban, South Africa ( Abstract and Poster TuPeB3246).

21. **Tebas P. et al.** 60-week virologic responses to a ritonavir/saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses

and Opportunistic Infections, San Francisco, USA, 2000. Abstract no. 207.

22. **Doroana M. et al.** Treatment with nelfinavir, stavudine and lamivudine two-year follow-up. 7<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Lisbon, Portugal, 1999 Abstract no. 593.

23. **Wiznia A., Stanley K., Krogstad P. et al.** For PACTG377 Team. Combination nucleoside analogs plus nelfinavir, nevirapine, or ritonavir in stable antiretroviral therapy - experienced HIV-infected children. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA, 2000. Abstract no.697.

24. **Krogstad P., Wiznia A., Luzuriaga K. et al.** Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin. Infect. Dis.*1999; 28:1109-1118.

25. **Sampson M.S., Barr M.R., Torres R.A., et al.** Viral load changes in nelfinavir treated patients switched to a second protease inhibitor after loss of viral suppression. 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 28 September - 1 October 1997, Toronto, Canada (abstract LB-5).

26. **Kemper et al.** *AIDS* 2001; 15:609-15.

27. **Negredo et al.** 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001 (Abstract 669).

28. **Khoo et al.** 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001 (Abstract 258).