

TRATAMENTUL CU INHIBITORI DE PROTEAZĂ POTENȚAȚI LA COPIII CU INFECȚIE HIV/SIDA PRETRATAȚI

Gh. Jugulete*, Mariana Mărdărescu**, Monica Luminos**, S. Petrea**,
Cristina Petre***, Ruxandra Măntescu****

REZUMAT

În acest studiu ne-am propus să evaluăm clinico-imunologic și virusologic răspunsul la tratamentul antiretroviral (ARV) conținând inhibitori de protează potențați cu ritonavir (IP/r) al copiilor cu infecție HIV/SIDA, pretratați. Am monitorizat, pe o perioadă de 36 de luni, clinic, imunologic și biologic un număr de 120 copii cu infecție HIV/SIDA, cu vârste între 11 – 14 ani, aflați în evidența secției de zi pentru copii din Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr.Matei Balș” București. În funcție de schema terapeutică utilizată anterior administrării tratamentului ARV conținând IP/r, am împărțit pacienții în 4 loturi: primul lot a fost tratat anterior cu 2 inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT), al doilea lot a primit 2 INRT plus un inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază (INNRT), al treilea lot 2 INRT plus un inhibitor de protează (IP), iar al patrulea lot este format din copii care au primit 2 sau mai mulți IP în schemele ARV anterioare. La acești pacienți am monitorizat evoluția clinică și apariția reacțiilor adverse la tratamentul antiretroviral administrat precum și numărul limfocitelor CD4 și nivelul încărcăturilor virale (VL). Tratamentul antiretroviral conținând scheme terapeutice cu IP/r a fost bine tolerat de copiii cu infecție HIV/SIDA. Clinic reacțiile adverse au fost relativ rare (rash, cefalee, amețeli, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree) și rareori au necesitat întreruperea terapiei ARV. Toate loturile au prezentat o creștere a mediei numărului limfocitelor CD4. Cele mai bune rezultate s-au obținut la loturile tratate anterior cu scheme ARV care nu au avut IP. Din punct de vedere al încărcăturii virale, la 36 de luni de tratament, procentul pacienților cu VL nedetectabilă este mai mare la lotul pretrat cu 2 INRT comparativ cu copiii la care s-a administrat anterior 2 INRT + INNRT sau IP. Modificările constantelor biologice (glicemie, amilazemie precum și valorile serice ale trigliceridelor, colesterolului, lipidelor și ALAT) datorate terapiei ARV au fost minime și rareori au necesitat întreruperea terapiei ARV.

Cuvinte cheie: infecție HIV/SIDA, copil, tratament antiretroviral.

ABSTRACT

The treatment with boosted protease inhibitors to the pretreated childrens with HIV/AIDS infection

In this study we proposed to evaluate efficacy and tolerability of various antiretroviral regimens on pretreated HIV-infected children. We have monitoried for 36 months, clinical and laboratory (CD4 cell count, viral load and biochemical parameters), 120 pretreated HIV infected children, with ages between 11 -14 years old, hospitalized in Institute of Infectious Diseases “Prof. dr. Matei Balș” Bucharest. The children were divided on four groups: first – pretreated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), the second with 2 NRTI's plus one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), third group with 2 NRTI's plus one protease inhibitor (PI) and the last with two or more PI. Overall the therapy was generally well tolerated for the duration of study. Adverse reactions (rash, nausea, vomiting, abdominal pain and headache) were rare. At months 36 of therapy mean CD4-cell count increased on first group by 264 cells/mm³, 244 cells/mm³ on second group, 186 cells/mm³ on third group and 112 cells/mm³ on fourth group. At months 36 of therapy, VL declining <400 copies/ml at 85 % from children's first group, 72% from second group, 60 % from third group and 46% from fourth group. Laboratory abnormalities were rare and nor significant.

Key words: AIDS, HIV infected children, antiretroviral therapy.

Introducere

Infecția cu HIV reprezintă una dintre cele mai importante pandemii ale acestui început de mileniu. În întreaga lume sunt afectați de această boală peste 40 milioane oameni, adulți și copii și este răspunzătoare de decesul a aproximativ 8 milioane persoane.

În România sunt înregistrați în statistica Comisiei Naționale de Luptă Anti-Sida 11.648 copii cu infecție HIV

și SIDA dintre care 7.833 sunt în viață. Doar o parte dintre aceștia beneficiază de terapie antiretrovirală (ARV) specifică, iar aproximativ 75 % dintre cei tratați au o schemă terapeutică ce conține trei medicamente ARV. În ultimii ani s-au înregistrat progrese importante în terapia infecției HIV/SIDA, atât prin descoperirea unor noi medicamente cât și prin obținerea unei terapii ARV eficiente datorate asocierii acestora. Dacă la începutul anilor 1990 se utiliza monoterapia ARV, înlocuită ulterior cu biterapie, astăzi se utilizează scheme terapeutice

* Gh. Jugulete - medic specialist boli infecțioase, asistent universitar, U.M.F. “Carol Davila” București

** Mariana Mărdărescu, Monica Luminos, S. Petrea - medic primar, șef de secție Institutul de Boli Infecțioase “Prof.dr.Matei Balș”, București

*** Cristina Petre, Ruxandra Măntescu - medic primar, Institutul de Boli Infecțioase “Prof.dr.Matei Balș”, București

cu 3 sau mai multe medicamente ARV (HAART – highly active antiretroviral therapy).

Material și metodă

Am analizat retrospectiv, clinic, biologic și virusologic, pe o perioadă de 36 de luni, un număr de 120 copii cu infecție HIV/SIDA pretratați anterior cu diverse scheme ARV, cu vârste între 11 – 14 ani, aflați în evidența secției de zi pentru copii din Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr.Matei Balș” București. În funcție de schema terapeutică ARV administrată anterior am împărțit copiii în 4 loturi:

· Lot I – 2 inhibitori nucleozidici de reverstrascriptază (INRT)

· Lot II – 2 INRT plus un inhibitor non-nucleozidic de reverstrascriptază (INNRT)

· Lot III – 2 INRT plus un inhibitor de protează (IP)

· Lot IV – 2 sau mai mulți IP.

La acești pacienți am monitorizat:

- evoluția clinică
- apariția reacțiilor adverse la tratamentul antiretroviral administrat
- modificări metabolice după terapia ARV
- numărul limfocitelor CD4
- nivelul încărcăturilor virale (VL).

Tabel I Structura loturilor studiate

Lot	Schema ARV anterioară	Nr. pacienți
I	2 INRT	28
II	2 INRT + 1 INNRT	31
III	2 INRT + 1 IP	34
IV	2 IP sau mai mulți	27
Total		120

Din punct de vedere clinic-imunologic au predominat cazurile aflate în stadiul B de boală (73,8 %) – tabel nr. 2.

Tabel II Clasificarea clinico-imunologică a cazurilor studiate

Lotul	Stadiul clinico - imunologic								Total
	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3	
I	1	2	4	8	9	1	2	1	28
II	0	3	4	9	11	1	1	2	31
III	0	0	7	10	12	2	1	2	34
IV	0	0	1	5	14	3	2	2	27
Total	1	5	16	32	46	7	6	7	120

Rezultate și discuții

Tratamentul antiretroviral conținând IP/r administrat în diverse scheme a fost bine tolerat de copiii cu infecție HIV/SIDA pretratați anterior cu ARV. Nu au existat decese.

Clinic reacțiile adverse au fost minore și relativ rare (rash, cefalee, amețeli, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree) și rareori au necesitat întreruperea terapiei ARV (1,6 % - 2/120). Doi copii au întrerupt terapia ARV datorită reacțiilor adverse severe: unul grețuri, vărsături și dureri abdominale, iar al doilea a prezentat hematurie și a dezvoltat litiază renală.

Tabel III Reacții adverse la terapia ARV

Reacția adversă	Lotul			
	I N=28 (%)	II N=31 (%)	III N=34 (%)	IV N=27 (%)
Rash	7.1	3.2	2.9	3.7
Cefalee	3.5	6.4	5.8	7.4
Amețeli	7.1	3.2	5.8	7.4
Grețuri	10.7	9.6	8.8	11.7
Vărsături	3.5	6.4	5.8	7.4
Dureri abdominale	7.1	6.4	11.7	14.8
Diaree	3.5	3.2	8.8	7.4
Hematurie	0	0	2.9	0

*grad 1 și 2 – nu au necesitat întreruperea terapiei

**1.6 % (2/120) – au necesitat întreruperea terapiei ARV

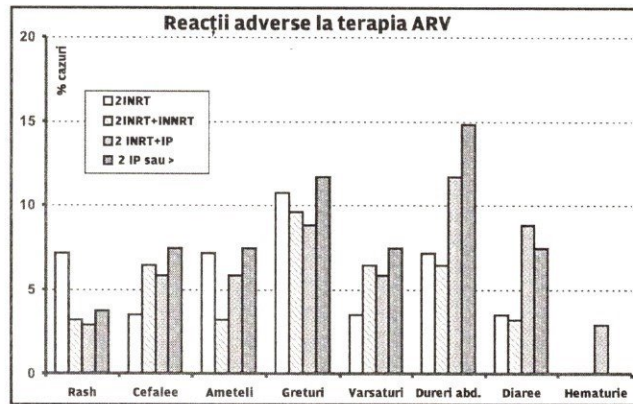


Fig. 1 Reacții adverse la terapia ARV

Modificările constantelor biologice (glicemie, amilazemie precum și valorile serice ale trigliceridelor, colesterolului, lipidelor și ALAT) datorate terapiei ARV au fost minime și numai rareori au necesitat întreruperea terapiei ARV (2.5 % din cazuri - 3/120).

Tabel IV Modificări metabolice la terapia ARV

Reacția adversă	Lotul			
	I N=28 (%)	II N=31 (%)	III N=34 (%)	IV N=27 (%)
Trigliceride >240 mg/dl	3.5	6.4	11.7	14.8
Trigliceride >480 mg/dl	0	0	2.9	3.7
Colesterol >200 mg/dl	3.5	6.4	8.8	14.8
Colesterol >240 mg/dl	0	3.2	5.8	3.7
Glicemia >200 mg/dl	0	0	2.9	0
Glicemia >120 mg/dl	7.1	9.6	8.8	3.7
TGP >72 UI/L	3.5	6.4	5.8	3.7
Amilazemia >120 UI/l	3.5	3.2	5.8	7.4

* majoritatea au fost de grad 1 și 2 – nu au necesitat întreruperea terapiei ARV

**2.5% (3/120) au necesitat schimbarea schemei terapeutice.

S-a întrerupt tratamentul ARV în trei situații cu modificări importante ale constantelor biochimice:
- ALAT crescut cu 5xN – 1 caz

- Amilazemie modificată cu 3xN – 1 caz
- Trigliceride și colesterol crescute cu 3xN – 1 caz.

Cazurile care au necesitat întreruperea terapiei ARV aparțin grupului tratat anterior cu mai mult de doi inhibitori de protează (lot IV).

Se observă că tulburările metabolismului lipidelor predomină la copiii tratați cu scheme terapeutice conținând IP și mai puțin la cei care au primit INNRT sau numai INRT.

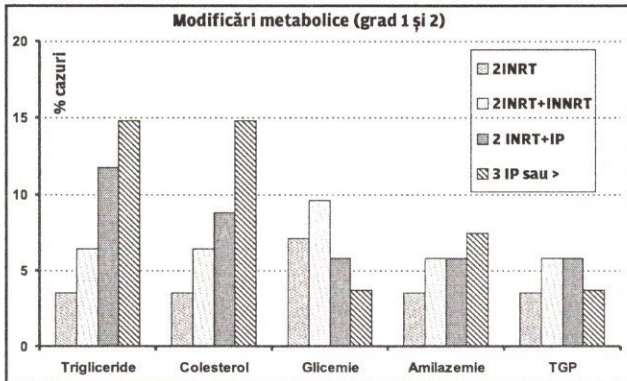


Fig. 2 Modificări metabolice întâlnite la copiii tratați cu ARV

Toate loturile au prezentat o creștere a mediei numărului limfocitelor CD4 (grafic nr. 3). Se observă că cele mai bune rezultate s-au obținut după 24 luni de tratament la toate cele patru loturi, creșterea mediei limfocitelor CD4 fiind maximă la pacienții tratați anterior cu 2 INRT (272 celule/mm³). Rezultate apropiate au fost obținute și la pacienții care au primit înaintea înrolării în studiu 2 INRT + INNRT, creșterea celulelor CD4 fiind în acest caz de 252 celule/mm³.

Copiii tratați anterior cu 2 INRT + IP au avut o creștere a mediei limfocitelor CD4 de 205 celule/mm³, iar cei cu 2 sau mai mulți IP au prezentat cele mai slabe rezultate, respectiv o creștere de numai 144 celule/mm³ a mediei limfocitelor CD4. După 24 luni de tratament media limfocitelor CD4 a început să scadă ușor astfel încât, la 36 luni de terapie, valorile creșterii mediei celulelor CD4 era de 264 celule/mm³ pentru copiii lotului I, 244 celule/mm³ la pacienții din lotul II, 186 celule/mm³ la cei din lotul III și de 112 celule/mm³ la copiii lotului IV.

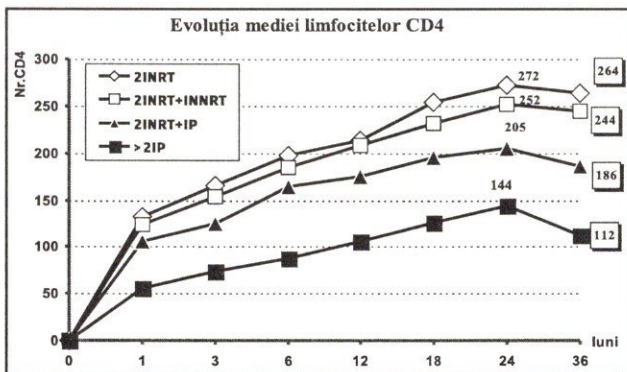


Fig. 3 Evoluția mediei limfocitelor CD4

Din punct de vedere al încărcăturii virale, se observă că maximum de eficacitate se obține tot la 24 de luni de tratament cu IP/r în diverse scheme, 92 % din copiii primului lot, 85 % dintre cei ai lotului II, 75 % dintre cei ai lotului III și 58 % dintre copiii lotului IV aveau încărcătură virală nedetectabilă (grafic nr.4).

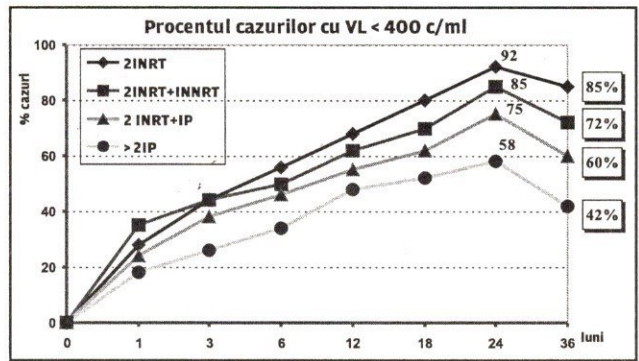


Fig. 4 Evoluția încărcăturii virale după începerea terapiei ARV

Procentul pacienților cu VL < 400 copii/ml a început să scadă după 24 luni de tratament astfel încât la 36 de luni de tratament, 85 % dintre pacienții pretratați cu 2 INRT aveau valori nedetectabile ale VL, comparativ cu 72 % dintre copiii care au primit anterior 2 INRT + INNRT. Cele mai slabe rezultate s-au obținut la copiii pretratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de protează: 60 % dintre copiii lotului III și, respectiv 42 % dintre cei ai lotului IV aveau încărcături nedetectabile la 36 luni de terapie ARV cu IP/r.

Concluzii

- * Terapia ARV conținând IP/r a fost bine tolerată de copiii cu infecție HIV/SIDA.
- * Eficacitatea terapeutică este mai bună la copiii care nu au primit anterior IP.
- * Reacțiile adverse clinice au fost minime (grad 1 și 2) și rareori au necesitat întreruperea tratamentului antiretroviral - 1.6 % (2/120).
- * Reacțiile adverse biologice au fost în majoritatea cazurilor de grad 1 și 2 (nu au necesitat întreruperea terapiei antiretrovirale), doar la 3 cazuri acestea au fost importante, fiind necesară întreruperea tratamentului antiretroviral (2.5 %).
- * Nu au existat decese pe toată perioada studiului.
- * Tratamentul antiretroviral conținând inhibitori de protează bustați la copiii cu infecție HIV/SIDA aduce un beneficiu considerabil prin prelungirea duratei de viață și creșterea calității vieții acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. J Ananworanich, K Ruxrungtham, U Siangphoe, P Chetthotissakd, W Prasithsirikul, S Kiertiburanakul, W Munsakul, W Klinbuayam, S Tansuphasawadikul, R Nuesch, S Ubolyam, S Yakasem, A Hill, D Cooper, B Hirschel- A Prospective Cohort Study of Efficacy and Safety of 2 NRTIs plus once-daily Ritonavir boosted-Saquinavir Hard Gel Capsule (SQV-HGC/r) at 24 weeks – XV International AIDS Conference (IAC), 11 – 16 July 2004, Bangkok, Thailand, Poster TuPeB4469.
2. J.G. Bartlett – Pocket Book of Infectious Diseases Therapy, 2004.
3. E.O. Benea, A. Streinu-Cercel – Managementul bolnavului cu infecție HIV, București 2001.
4. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, Castagna A, Cahn P, Clumeck N,

Bruun JN, Benetucci J, Hill A, Cassetti I, Vernazza P, Youle M, Fox Z, Lundgren JD; MaxCmin1 Trial Group. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis.* 2003 Sep 1; 188(5):635-42.

5. **P.M. Girard, Ch. Katlama, G. Pialoux** – VIH, Edition 2004.

6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2005.

7. **Hoffmann – Kamps** – HIV Medicine 2003.

8. **Karin A. Nielsen, MD, MPH** - The HIV Cycle and the Early Life Cycle: Treatment Effects and Side Effects in Children and Adolescents

9. **Kirk O, Katzenstein TL, Gerstoft J, Mathiesen L, Nielsen H, Pedersen C, Lundgren JD.** Combination therapy containing ritonavir plus saquinavir has superior short-term antiretroviral efficacy: a randomized trial. *AIDS* 1999; 13:F9-16.

10. Manual de îngrijire al copilului cu infecție HIV

11. **Martin David Talbot** Boosted protease inhibitor based regimens - HIV infection, Search date April 2000