

# **MEDICATIA HIV 2003**

Adaptare dupa

Christian Hoffmann & Bernd Sebastian Kamps (editors)

“HIV Medicine – 2003”

Contributors:

Markus Altfeld

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Christiane Schieferstein

Bruce D. Walker

Eva Wolf

## **SUMAR**

### **1. INFECTIA HIV ACUTA**

1.1. Introducere

1.2. Semne si simptome

1.3. Diagnostic

1.4. Tratament

1.5. Bibliografie

### **2. TERAPIA INFECTIEI HIV**

2.1. Istoric

2.2. Principalele clase de antiretrovirale (AR) și

sumarul medicamentelor AR

2.2.1. Introducere

2.2.2. NRTI (analogi nucleozidici, “nukes”)

Eficacitatea – Care regim NRTI de baza este cel mai bun?

2.2.3. NNRTI (analogi nonnucleozidici)

2.2.4. Inhibitori de proteaza (PI)

De ce posologie PI întarită

2.2.5. Bibliografie

2.2.6. Terapie HIV 2003/2004 – Realități și perspective

2.2.7. Noi NRTI

2.2.8. Noi NNRTI

2.2.9. Noi PI

Bibliografie

2.2.10. Inhibitori ai internalizării

2.2.11. Imunoterapie și relevanța ei clinică

Bibliografie

2.3. Scopurile și principiile terapiei HIV

2.3.1. Introducere

2.3.2. Succesul și eșecul tratamentului

Bibliografie

2.3.3. Eradicarea

2.3.4. Reducerea costurilor, Prevenirea, Complanța

- 2.3.5. Bibliografie
- 2.4. Cand se initiaza HAART?
  - 2.4.1. Introducere
  - 2.4.2. Experiente din practica zilnica
  - 2.4.3. Initierea terapiei la bolnavi simptomatici
  - 2.4.4. Initierea terapiei la bolnavi asimptomatici
  - 2.4.5. Sfaturi practice pentru initierea terapiei la bolnavii asimptomatici
  - 2.4.6. Argumente pentru si contra initierii timpurii sau tardive
  - 2.4.7. Bibliografie
- 2.5. Cum se initiaza HAART?
- 2.6. De ce se schimba HAART?
- 2.7. Cum se schimba HAART?
- 2.8. Terapia de salvare
- 2.9. Cum se intrerupe HAART? Intreruperi ale tratamentului.
- 2.10. Monitorizarea tratamentului

### **3. EFECTE ADVERSE**

- 3.1. Introducere
- 3.2. Efecte adverse gastro-intestinale
- 3.3. Afectiuni neurologice
- 3.4. Polineuropatia periferica
- 3.5. Probleme renale
- 3.6. Hepatotoxicitatea
- 3.7. Modificari hematologice
- 3.8. Alergii
- 3.9. Acidoza lactică
- 3.10. Pancreatita
- 3.11. Necroza avasculara
- 3.12. Osteopenia/osteoporoza
- 3.13. Lipodistrofia, dislipemia
- 3.14. Hiperglicemia. Diabet zaharat
- 3.15. Sangerari la hemofilici
- 3.16. Bibliografie

### **4. LIPODISTROFIA**

### **5. TESTAREA REZISTENȚEI HIV**

- 5.1. Introducere
- 5.2. Tehnici pentru testarea rezistenței
- 5.3. Fondul problemei
- 5.4. Interpretarea profilurilor genotipice de rezistență
- 5.5. Sumar
- 5.6. Bibliografie
- Tabel 5.1. Mutatii care conduc la rezistența la NRTI
- Tabel 5.2. Mutatii care conduc la rezistența la NNRTI
- Tabel 5.3. Mutatii care conduc la rezistența la PI

### **6. MEDICAMENTE AR**

- 1. Abacavir – Trizivir; Ziagen
- 2. AZT – Zidovudina – Retrovir; Combivir; Trizivir

3. Amprenavir – Ageneraze
4. Atazanavir
5. D4T – Stavudine; Zerit
6. DdC – Zalcitabine; Hivid
7. DdI – Videx, Didanosine
8. Delavirdine – Rescriptor
9. Efavirnez – Stocrin; Sustiva
10. Emtricitabine – Coviracil
11. Enfuvirtide – T20; Fuzeon
12. Hidroxiuree
13. Indinavir – Crixivan
14. Lamivudine – Epivir; Combivir; Trizivir
15. Lopinavir/Ritonavir - Kaletra
16. Nelfinavir – Viracept
17. Nevirapine – Viramune
18. Ritonavir – Norvir
19. Saquinavir – Fortovase; Invirase
20. Tenofovir – Viread
21. Tipranavir
22. Voriconazole – Vfend
23. Fluconazole – Diflucan
24. Interleukin-2

## INFECTIA HIV ACUTĂ

- 1.1. Introducere
- 1.2. Semne si simptome
- 1.3. Diagnostic
- 1.4. Tratament
- 1.5. Bibliografie

### 1.1. Introducere

Infecția HIV acută (IHA) este o suferință tranzitorie de tip gripal prezentă la 40-90% din subiecții recent infectați HIV (primele 6-12 săptămâni). Boala este explicată de replicarea înaltă a virusului și de răspunsul imun virus-specific. Se estimează că zilnic în lume se produc circa 14.000 infecții noi iar diagnosticul diferential al IHA în raport cu febra de etiologie necunoscută, cu rashul maculopapular sau limfadenopatiile de alte etiologii devine semnificativ.

Diagnosticul IHA este adesea ignorat mai ales că testele serologice sunt de regulă negative în acest stadiu. Suspiciunea clinicianului bazată pe simptomatologie și pe istoricul expunerii poate fi confirmată de teste mai pretențioase cum ar fi evidențierea antigenului p 24 sau a ARN HIV. Diagnosticul timpuriu al IHA este important atât pentru pacient care poate beneficia de inițierea terapiei cât și pentru contacții acestuia care pot fi preveniți.

### 1.2. Semne și simptome

Incubația IHA este de câteva zile până la câteva săptămâni. Cele mai comune simptome sunt notate în tabelul 1. Într-un studiu recent al lui Hecht simptomele cele mai frecvente (pentru sensibilitatea diagnosticului) au fost febra 80% și astenia 68%. Specificitatea cea mai mare a simptomelor infecției acute au avut-o pierderea ponderală (86%) și ulcerele mucoasei bucale (85%). În acest studiu valoarea predictivă cea mai mare au avut-o febra, rashul (mai ales în combinație) urmate de ulcere bucale și faringită. În alt studiu, Daar și colaboratorii susțin ca cei mai buni predictivi: febra, rashul, mialgia, artralgia și transpirațiile nocturne.

Faza simptomatică a IHA durează 7-10 zile, rareori peste 14 zile. Severitatea și durata au semnificație prognostică: cu cât mai accentuate cu atât infecția va progresa mai rapid. Natura nespecifică a simptomelor constituie o dilemă pentru clinician și relevă importanța istoricului expunerii.

**TABEL 1. PRINCIPALELE SIMPTOME ALE IHA**

Simptome	Frecvența %	Odds ratio (95% CI)
Febra	80	5.2 (2.3 – 11.7)
Rash	51	3.1 (2.4 – 9.8)
Ulcere orale	37	3.1 (1.5 – 6.6)
Artralgie	54	2.6 (1.3 – 5.1)
Faringita	44	2.6 (1.3 – 5.1)
Inapetența	54	2.5 (1.2 – 4.8)
Pierdere greutate >2.5 Kg	32	2.8 (1.3 – 6.0)
Astenie	68	2.2 (1.1 – 4.5)
Mialgie	49	2.1 (1.1 – 4.2)
Febra și rash	46	8.3 (3.6 – 19.3)

Dupa Hecht FM et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129.

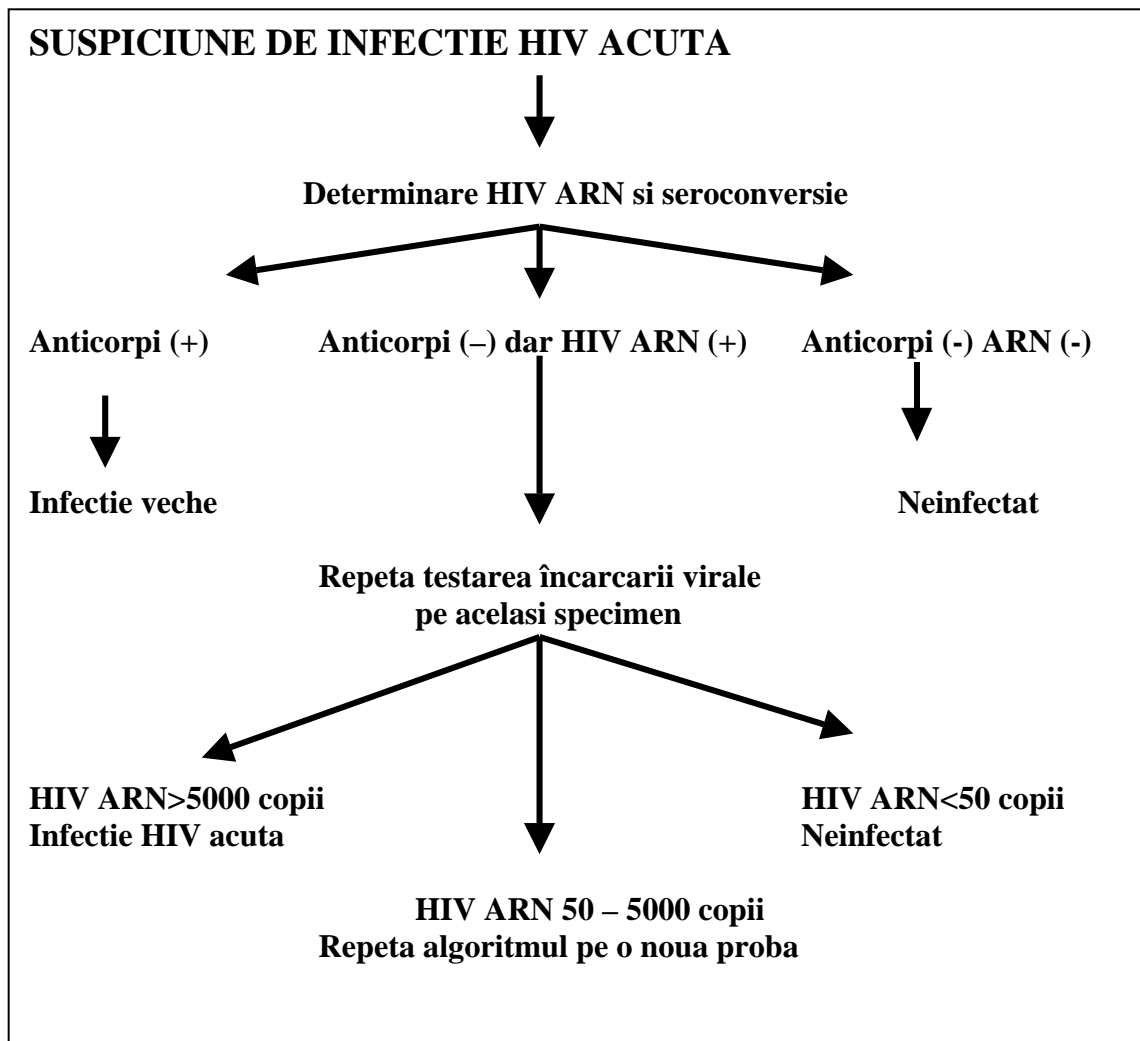
### 1.3. Diagnostic

Detecția încărcării virale în absența anticorpilor este metoda cea mai sensibilă de diagnostic.

Detecția ARN HIV 1 se poate face prin hibridizare cu amplificarea semnalului sau prin amplificarea pînteii (PCR). Sensibilitatea este 100% însă în 2-5% din cazuri pot apare false pozitivități. Încărcarea virală înaltă în IHA ( $>13 \times 10^6$  copii, sau între  $0,25-95,5 \times 10^6$  copii în studiile lui Altfeld și Walker) este net superioară probelor care dau rezultate false ( $< 2000$  copii). Se recomandă repetarea determinărilor pe probe duble și nu pe aceeași probă. Măsurarea ARN HIV (sensibilitate și specificitate 100%) este superioară decelării Ag p24 (sensibilitate 79%, specificitate 99,5 – 99,96%). Diagnosticul IHA trebuie confirmat în următoarele săptămâni prin evidențierea seroconversiei.

În cursul IHA numărul limfocitelor CD4+ scade dramatic, mai târziu crește fără a reveni însă la nivelele inițiale normale. Invers, numărul CD8+ crește inițial ceea ce duce la un raport  $<1$  CD4/CD8. Diagnosticul diferential cuprinde, în primul rând, mononucleoza infecțioasă, apoi hepatita, gripa, toxoplasmoza, luesul sau reacții adverse la medicamente.

Algoritmul din fig.1 adaptat după Hecht 2002 redă etapele de parcurs în cazul suspiciunii IHA.



#### 1.4. Tratament

Scopul terapiei în IHA este reducerea numărului celulelor infectate, menținerea răspunsului imun specific și scăderea setpointului pe termen lung. Studii recente au arătat că tratamentul IHA permite supresia încărcării virale pe termen lung, menține sau chiar crește răspunsul imun Th specific și permite conservarea unei populații virale omogene.

Primele studii pilot la pacienți tratați în cursul IHA și care au continuat cu întreruperi structurate ale tratamentului (IST) au demonstrat stimularea răspunsului imun specific. Mulți pacienți care au întrerupt tratamentul au menținut cel puțin un timp (peste 3 ani) controlul replicării virale (set point sub 5000 copii). Cu toate acestea la o parte din bolnavi recrudescența încărcării virale la nivele înalte a necesitat reluarea terapiei.

Beneficiul pe termen lung al inițierii timpurii a terapiei nu a fost încă demonstrat. Nu se știe cât de mare poate fi intervalul între IHA și inițierea terapiei pentru a menține beneficiul clinic, virusologic și imunologic. Ținând seama de aceste date bolnavii cu IHA trebuie tratați în trialuri controlate. Dacă acest lucru nu este posibil opțiunea unui tratament standard de primă linie trebuie oferită și discutată. De obicei, tratamentul continuă cel puțin un an urmat de IST. Este important ca sfătuirea bolnavului să menționeze lipsa datelor clinice clare privind beneficiul terapiei și riscul terapiei și al IST (inclusiv toxicitate, rezistență sindrom acut retroviral în cursul recrudescențelor, transmiterea virusului și superinfecția în cursul IST).

#### 1.5. Bibliografie

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235. <http://hiv.net/link.php?id=210>
6. Daar E, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook - Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)

## 2. TERAPIA INFECTIEI HIV

### 2.1. Istoric

### 2.2. Clase de antiretrovirale (AR) și sumarul medicamentelor AR

### 2.3. Scopurile și principiile terapiei HIV

### 2.4. Când se inițiază HAART?

### 2.5. Cum se inițiază HAART?

### 2.6. De ce se schimbă HAART?

### 2.7. Cum se schimbă HAART?

### 2.8. Terapia de salvare

### 2.9. Cum se întrerupe HAART? Întreruperi ale tratamentului.

### 2.10. Monitorizarea tratamentului

## 2.2. Clase de medicamente și descrierea sumară a principalelor antiretrovirale (ART)

### 2.2.1. Introducere

Patru clase de ART sunt disponibile pentru tratamentul infecției HIV:

- analogi nucleosidici și nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei – NRTI
- inhibitori ai reverstranscriptazei (RT) nonnucleozidici NNRTI
- inhibitori ai proteazei PI
- inhibitori ai internalizării

În jur de 20 medicamente au fost aprobate pentru comercializare, incluzând formule individuale sau combinații. Inhibitorul fuziunii T-20 a fost lansat în 2003 ca prototip al celei de a patra clase. Un număr de alte medicamente și clase noi de medicamente sunt în studiu și se așteaptă să fie lansate în anii următori. Cercetări în curs vizează imunoterapia cu vaccinuri sau citokine (interferoni, interleukine). Următorul sumar tratează în principal agenții AR individuali și proprietățile și problemele lor specifice. Combinațiile cele mai utilizate sunt descrise la capitolul “Cum se inițiază HAART?”

<b>Inhibitori Nucleozidici și Nucleotidici ai Revers Transcriptazei (NRTIs)</b>			
Marca depusă	Abb.	Medicamentul	Producatorul
<a href="#">Combivir®</a>		AZT+3TC	GSK
Epivir®	3TC	<a href="#">Lamivudine</a>	GSK
Hivid®	ddC	<a href="#">Zalcitabine</a>	Roche
Retrovir®	AZT	<a href="#">Zidovudine</a>	GSK
<a href="#">Trizivir®</a>		AZT+3TC+ABC	GSK
Videx®	ddI	<a href="#">Didanosine</a>	BMS
Viread®	TDF	<a href="#">Tenofovir</a>	Gilead

Zerit®	d4T	<a href="#">Stavudine</a>	BMS
Ziagen®	ABC	<a href="#">Abacavir</a>	GSK
<b>Inhibitori Non-Nucleozidici ai Revers Transcriptazei (NNRTIs)</b>			
Rescriptor®	DLV	<a href="#">Delavirdine</a>	Pfizer
Sustiva®	EFV	<a href="#">Efavirenz</a>	BMS
Viramune®	NVP	<a href="#">Nevirapine</a>	Boehringer Ingelheim
<b>Inhibitori ai Proteazei (PIs)</b>			
Agenerase®	APV	<a href="#">Amprenavir</a>	GSK
Crixivan®	IDV	<a href="#">Indinavir</a>	MSD
Fortovase®	SQV- FTV	<a href="#">Saquinavir soft gel</a>	Roche
Invirase®	SQV- INV	<a href="#">Saquinavir hard gel</a>	Roche
Kaletra®	LPV	<a href="#">Lopinavir/ Ritonavir</a>	Abbott
Norvir®	RTV	<a href="#">Ritonavir</a>	Abbott
Viracept®	NFV	<a href="#">Nelfinavir</a>	Agouron

## 2.2.2. NRTI ( în argou “nukes”)

### Mecanism de acțiune

NRTI au ca țintă RT-aza acționând ca substraturi alternative sau “nucleotide false” în elongația ADN proviral. Ei competiționează cu nucleozidele fiziologice, deosebindu-se de acestea numai prin modificări minore ale ribozei. Incorporarea NRTI în ADN nou sintetizat stopează elongația lanțului pentru că lagăturile fosfodiesterice nu se mai pot forma iar dublul helix devine instabil.

NRTI nu sunt activi ca atare ci numai după conversia lor în derivați trifosfați.

AZT și d4T (Stavudina) sunt analogi ai timidinei iar 3TC (Lamivudina) și ddC (Zalcitabina) sunt analogi ai citidinei.

Combinările între analogii aceleași baze sunt fără sens pentru că ar competiționa pentru același substrat.

ddI (Didanosina) este analog al inozinei care este convertit la dideoxiadenozină iar Abacavirul este analog al guaninei. Rezistența încrucișată între NRTI este frecvent întâlnită (vezi capitolul Rezistența).

NRTI determină un spectru larg de efecte adverse între care: toxicitatea pentru măduva osoasă, acidoza lactică, polineuropatii și pancreatite. Alte acuze ale bolnavilor tratați includ: oboseala, probleme gastro-intestinale, vomă, greață, diaree, etc.

Deși lipodistrofia a fost atribuită inițial PI, numeroase dezordini ale metabolismului lipidic (lipoatrofia) sunt determinate și de NRTI (Galli și colab., 2002).

Efectele adverse sunt datorate toxicității mitocondriale (Brinkmann și colab., 1999). Mitocondriile degenerază în urma încorporării falselor nucleotide în ADN mitocondrial. Diferitele medicamente au toxicitate mitocondrială deosebită. NRTI sunt eliminați prin excreție renală și nu interacționează cu medicamentele metabolizate de enzimele hepatice. Totuși, Ribavirina poate reduce fosforilarea intracelulară a AZT și d4T (Piscitelli și Galliciano, 2001).

### **Medicamente individuale. Calități și limite ale NRTI**

**Abacavirul** (Ziagen) este un inhibitor puternic al RT, bine tolerat și cu penetrare în SNC. Inconvenientul major al abacavirului este apariția sindromului de hipersensibilitate (HSR). HSR apare la 4-5 % dintre bolnavii tratați aproape întotdeauna (93%) în primele 6 săptămâni de tratament. Medicii trebuie să cunoască această alternativă diagnostică care poate fi fatală în cazul continuării administrării drogului. Simptomele uneori nespecifice ale HSR pun probleme delicate mai ales ca se conjuga cu avertismentele puternice din prospectele abacavirului. Rapoarte din 2002 indică susceptibilitatea crescută a bolnavilor HLA tip B5701 pentru HSR (Mallal și colab., 2002; Hetherington și colab., 2002).

Cu acest avertisment, abacavirul pare a fi bine tolerat pe termen lung în special datorită toxicității mitocondriale reduse.

**AZT** – Retrovirul sau Zidovudina este cel mai vechi NRTI aplicat în clinică din 1987. Dozele înalte întrebuințate în primii ani au determinat efecte adverse hematologice pronunțate micșorând reputația medicamentului. Dozele mai mici utilizate azi nu scutește monitorizarea hematologică atentă. AZT are un bun profil pe termen lung, este lipsit de neurotoxicitate și pătrunde în SNC. În ciuda tulburărilor gastrointestinale pe care le determină la inițierea terapiei, AZT rămâne componentul cheie al HAART și al profilaxiei transmiterii materno-fetale.

**DDC** – Hivid sau Zalcitabina a fost utilizat în multe scheme de două NRTI asociate la mijlocul anilor '90. Inconveniente majore sunt polineuropatia, stomatita și necesitatea administrării multor tablete (de trei ori pe zi). În prezent este cel mai puțin utilizat NRTI și probabil că va dispărea din opțiunile terapeutice ale infecției HIV. Stomatita este un efect advers relativ specific pentru DDC. Deși regimul de numai două doze zilnice pare astăzi posibil (Moyle și Gazzard, 1998) competiția puternică a altor NRTI va înlătura acest medicament dintre ART.

**DDI** – Didanozina sau Videx a fost mult folosită și investigată mai ales după producerea formulărilor noi (tablete rezistente la sucul gastric acid în 2000) care a crescut tolerabilitatea.

DDI este un component important al multor scheme HAART, mai potent decât AZT sau Stavudina. În studiul ACTG 175 DDI s-a dovedit mai potentă decât AZT chiar în ceea ce privește progresia bolii (Hammer și colab., 1996). După eșecul cu AZT, DDI este probabil mai eficientă decât D4T (Havli și colab., 2000). Efectele adverse mai importante sunt gastrointestinale și pancreatita. Pancreatita este condiționată de doză și poate fi fatală. Combinația DDI cu Stavudină și Hidroxiuree (Havli, 2001) trebuie administrată cu prudență. Faptul că DDI se poate administra în doză mică, care are o semiviață intracelulară lungă, contrabalansează inconvenientul administrării obligatorii pe stomacul gol.

**D4T** – Stavudina sau Zerit a fost al doilea analog NRTI introdus după AZT. La inițierea terapiei, este mai bine tolerat decât AZT, mai puțin mielotoxic și crează mai puțin

probleme gastro-intestinale. În mod cert este la fel de eficient ca AZT și a fost medicamentul cel mai frecvent prescris. Pe termen lung profilul d4T a fost reevaluat întrucât crește riscul acidozei lactice (în special în combinație cu DDI și 3TC) și poate determina atrofiie progresivă neuromusculară (Gerard și colab., 2000; Miller și colab., 2000, Mokrzycki și colab., 2000, John și colab., 2001).

Îngrijorare a trezit rapoartele recente privind atrofiia neuromusculară progresivă. 22 din 25 bolnavi (7 cazuri fatale) au prezentat simptome similare sindromului Guillain Barre, cu hiperlactacidemie când au primit D4T, 11 dintre ei D4T + DDI (Marcus și colab., 2002). Lipodistrofia este probabil mai frecventă cu D4T. Într-o serie germană riscul lipoatrofiei s-a dublat după un an de tratament (Mauss și colab. 2002); într-o serie elvețiană riscul s-a triplat după doi ani (Bernasconi și colab., 2002). Alte date, cu o excepție (Bogner și colab., 2001), confirmă aceste observații (Chene și colab., 2002).

Și mai semnificative decât datele menționate sunt primele studii care semnalează efectul pozitiv asupra lipoatrofiei a întreruperii D4T (și înlocuirea cu alți NRTI). Într-un studiu australian randomizat înlocuirea stavudinei cu abacavir într-un regim HAART stabilizat a ameliorat lipoatrofia (Carr și colab. 2002). Efectul după 24 săptămâni este însă foarte moderat. Creșterea țesutului gras subcutanat detectată la dexta scan nu a fost vizibilă clinic. Poate că sunt necesari ani, conchid autorii, pentru ca lipoatrofia să se amelioreze după întreruperea D4T. Un efect pozitiv, deși modest, a mai fost semnalat în alte două studii în care s-a înlocuit D4T (John și colab., 2002; Mc Gomsey și colab., 2002).

Deși nu există certitudinea vindecării lipoatrofiei trebuie recomandată înlocuirea stavudinei cu abacavir și multă răbdare este necesară.