

TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS

Dr. Josep Mallolas
Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Bon dia a tothom. Penso que el contingut expressat per la Sra. Pérez Oliva és molt cert, amb un èmfasi que ens sorprèn a tots, però és molt cert. Cada part integrant de la Conferència té uns interessos que no sempre concorden, si bé altres vegades poden ser concordants i complementaris per diferents col·lectius (metges, periodistes, indústria farmacèutica). Per exemple, el poder dir: "Ja tenim el tractament definitiu per al control de les persones infectades pel VIH" seria, evidentment, de gran interès per al metge investigador, per al periodista que ho publicués i per a la indústria farmacèutica que comercialitzés el fàrmac en qüestió. Jo no considero les reflexions de la Milagros com una crítica directa cap als metges o investigadors. Coincideixo en la majoria d'aspectes presentats, de tal forma que senzillament cadascú té els seus interessos legítims i no necessàriament sempre concorden.

Primer de tot, vull agrair als Drs. Martí Vall i Jordi Casabona la invitació per a aquesta presentació. Realment, és positiu que, a partir d'aquest any, les conferències mundials sobre la sida seran bianuals, ja que cada any era pràcticament impossible aportar coses noves i interessants, no només en tractaments antiretrovirals, sinó amb les vacunes, i, de fet, amb tots els altres aspectes de la infecció pel VIH.

A l'última Conferència Mundial de la Sida s'han presentat gran nombre de tractaments antiretrovirals. Han estat presentades una enorme quantitat de substàncies, mol·lècules potencialment actives, per tractar o controlar la infecció pel virus de la sida. Moltes d'elles en una fase experimental molt inicial, en fase I o en fase II. Jo, atès els pocs minuts que tinc, només presentaré estudis en fase III, incidint sobre els aspectes més interessants des de la vessant

clínica, és a dir, amb fàrmacs que de forma fàcil o no podem aconseguir els metges que tractem els malalts infectats pel virus de la sida.

En primer lloc, hi ha un punt que és d'interès perquè es tracta de resultats que són força concloents, que és el fet de la presentació de l'estudi ACTG 076 (el Dr. Casabona hi tornarà a incidir). Entre un 25 i un 30% de tots els embarassos de dones infectades pel VIH generaran nens infectats pel virus de la sida, és a dir, casos de sida pediàtrics. Aquest estudi, de forma bastant àmplia (fixeu-vos que quasi arriba a 400 mares), utilitza zidovudina davant de placebo amb mares relativament en fase no molt avançada de la malaltia (amb més de 200 cèl·lules CD4) i, a grans trets, i sense entrar en detalls, podem dir que un 8,3% de les malaltes que rebien zidovudina infecten els seus fills, davant del 25,5% del placebo. Aquesta diferència és molt significativa des del punt de vista estadístic, i això suposa una reducció del risc d'aproximadament un 67%, una reducció clara de la transmissió materno-fetal. La zidovudina, almenys durant el període de tractament, no va ser tòxica ni per a la mare ni per als fills de forma important, ni hi va haver cap tipus de teratogènia a curt termini. Un altre estudi amb menys malaltes, l'ACTG 082, presentat per Bayson, demostra que la transmissió només és d'un 4% amb zidovudina davant d'un 29% amb placebo. El més important és que per primera vegada, es comprova que un fàrmac evita de forma clara la transmissió materno-fetal. Malgrat tot, des del punt de vista de salut pública, una dona infectada pel virus de la sida en el moment actual, no és recomanable ni per a ella ni per al seu fill que quedi embarassada.

De forma esquemàtica, la majoria dels estudis que presentaré seguiran un curs cronològic que recordarà aquest senzill gràfic que ja heu vist i que ja ha presentat abans el Dr. Miró, que resumeix l'evolució o la història natural de la infecció pel virus de la sida, que té com a característica fonamental la lenta, progressiva i difícilment reversible disminució de cèl·lules CD4 que porten al malalt a fases avançades de la

malaltia on poden aparèixer greus complicacions infeccioses, neoplàstiques, que coneixem com a sida florit. Doncs bé, en qualsevol d'aquestes fases, d'aquests diferents espais evolutius es poden fer estudis, i se n'han fet, i jo els aniré presentant de forma correlativa.

L'estudi que es podia fer més precoç seria en la fase de la primoinfecció, és a dir, en el moment en el qual una persona s'infecta pel virus de la sida. Hi ha un estudi europeu-australià que comparava l'administració de zidovudina a dosis habituals de 500 mg al dia, davant de placebo durant sis mesos amb persones on es diagnosticava la primoinfecció pel virus de la sida. Feia menys de quatre o sis setmanes que, efectivament, s'havien infectat pel virus. Als sis mesos de tractament es va demostrar que la zidovudina només aportava un benefici molt moderat en termes d'augment del CD4, i menys infeccions oportunistes lleugeres, com la leucoplàquia vellosa o el muguet oral. Però com era d'esperar, no hi havia cap benefici clínic ni, evidentment, de supervivència. Als sis mesos, després d'una primoinfecció, una persona no té perquè haver tingut, en principi, cap problema que portés hipotèticament a la mort del malalt en relació a la infecció pel virus de la sida.

Un pas més endavant seria el que podríem conèixer com a tractament precoç, que, fins i tot, es produeix abans del que les autoritats sanitàries recomanen o permeten en el moment actual l'ús d'antiretrovirals. Seria per sobre de 500 cèl·lules CD4 per mil·límetre cúbic. Un aspecte interessant, que es desprén d'aquesta Conferència com de moltes altres, és que ens hem de treure del cap la idea de latència clínica o immunològica amb la infecció pel virus de la sida. Des del moment en què hi ha infecció per aquest virus hi ha replicació viral i activitat infectiva. Si hem d'utilitzar un tractament, el més lògic, des del punt de vista mèdic, seria començar quan abans millor. Un altre tema és quin o quins fàrmacs o si en tenim algun. Però, probablement, el tractament serà cada vegada més precoç. No té sentit esperar un malalt

totalment deteriorat per intentar fer un tractament que augmenti la seva qualitat de vida i la seva supervivència.

L'ACTG 019 és un estudi que començaven amb zidovudina en front de placebo (dues branques de zidovudina, 500 o 1.500 mg al dia) en persones que tenien més de 500 cèl·lules CD4. Quan, pel motiu que fora, tant amb una branca com amb l'altra, baixaven d'aquests 500 CD4, aleshores tots passaven a rebre zidovudina. Èticament no es podia mantenir un malalt amb placebo quan ja estava amb criteris reconeguts per les autoritats sanitàries de començament de tractament antiretroviral, és a dir, començament de tractament imminent o retardat. El plantejament podria recordar el famós estudi Concorde. En la segona part del ACTG 019 de Paul Volberding i cols., la conclusió fonamental és la demostració que el començament precoç de tractament amb antiretrovirals retarda la caiguda de CD4, dificulta el deteriorament immunològic almenys durant un any i mig. És interessant que aquestes dades concorden bastant amb altres estudis que critiquen la utilització d'antiretrovirals com és el Concorde. Es retarda la caiguda de CD4 durant un any i mig, però, a la llarga, no hi ha diferències pel que fa a l'evolució en fases avançades de sida o en termes de mortalitat. Probablement, aquest fàrmac o el que sigui, o la combinació de fàrmacs que sigui, tingui una utilitat limitada i no és just atribuir-li tot el fracàs de tot el tractament, ni tampoc no és just considerar que és el tractament ideal. És com la isoniazida amb el tractament de la tuberculosi. La monoteràpia amb isoniazida està absolutament condemnada al fracàs i, malgrat tot, continua essent un tuberculoestàtic major que sempre s'utilitzarà combinat amb altres fàrmacs. Probablement no som suficientment enginyosos o no en sabem prou o encara no tenim prou imaginació per dissenyar un estudi, una pauta de tractament que, de forma mantinguda, bloquegi totalment l'efecte patògen del VIH. La monoteràpia amb zidovudina evidentment no és el tractament contra la infecció pel virus de la sida.

Per sota de 500 o 400 cèl·lules CD4, la majoria d'autoritats sanitàries de tot el món recomanen començar el tractament antiretroviral. En línies generals, es recomana iniciar el tractament amb zidovudina. Diferents estudis en la Conferència Mundial de la Sida del Japó han valorat el començament estàndard amb la monoteràpia de zidovudina davant la combinació de zidovudina amb altres fàrmacs. L'estudi Zidon utilitza zidovudina *versus* zidovudina més alfa-interferon. La combinació d'aquestes dues substàncies antiretrovirals teòricament hauria de mostrar avantatges en malalts entre 150 i 500 cèl·lules CD4. La combinació no va aportar cap tipus d'avantatge davant de la monoteràpia amb zidovudina. L'estudi BW 34225 compara la monoteràpia amb la combinació amb un altre anàleg de nucleòtid, ja sigui el ddC (la zalcitabina) o el ddl (la didanosina). Monoteràpia *versus* combinació de dos fàrmacs amb malalts que no han pres mai tractament antiretroviral. Les combinacions demostren avantatges immunològics i virològics: augment de CD4, disminució de càrrega viral, etc.; però no hi ha diferències clíniques o de resistència viral. La lectura d'això probablement no és: "és igual, facis el que facis, perquè tots acabaran de la mateixa manera". Si nosaltres som capaços de millorar la supervivència i la qualitat de vida, durant els primers nou o dotze mesos amb un règim, probablement sigui el moment de canviar, d'afegir o d'administrar una altra pauta.

Un pas més endavant és el començament amb monoteràpia seqüencial. Robert Yarkoan, un dels més importants investigadors del tema, ja ha publicat parcialment aquest estudi de teràpia seqüencial de zidovudina i ddl, davant un altre grup que prenia les dues substàncies de forma combinada. A la Conferència Mundial de la Sida, a Yokohama, va comunicar altres aspectes que encara no eren coneguts d'aquest estudi com és que la combinació ofereix avantatges des del punt de vista virològic, pel que fa a la càrrega viral. Els malalts que prenen combinacions tenien una càrrega viral més baixa i més mantinguda al llarg del temps davant els que prenen la teràpia seqüencial. Tots ells prenen la

mateixa dosi de fàrmac, ja fos amb combinació o amb seqüència. És a dir, semblaria que seria més lògic utilitzar la combinació.

Un altre aspecte important, que comporta molts problemes als clínics que controlen aquests malalts, és el següent: un cop iniciat el tractament antiretroviral (el més habitual és amb zidovudina), sabem que en qüestió de, aproximadament, un any deixarà de ser efectiu. Què fer aleshores? Canviar o afegir? No està gens clar què s'ha de fer, però diferents estudis han intentat valorar alternatives diferents. La conclusió general, és que és preferible afegir un nou fàrmac, ja sigui la didanosina, la zalcitabina o un inhibidor de la proteasa com és el saquinavir, o saquinavir més zalcitabina. És a dir, fins i tot, teràpia triple. La base científica d'això és la següent: probablement, quan nosaltres considerem que la zidovudina o la didanosina ja no és útil, si fórem capaços d'agafar totes les soques de VIH d'aquesta persona, un percentatge gens despreciable continua essent sensible al fàrmac que portem utilitzant durant mesos; per això, probablement, en afegir un nou fàrmac, obtenim una sinergia general sense perdre l'efecte antiviral remanent previ.

Diferents estudis han fet la valoració de canviar zidovudina a ddl per un temps fix, davant de deteriorament clínic, (com és l'estudi Spruance o un estudi amb el qual vam participar nosaltres, l'anomenat Ibèric) o el canvi a ddC per un temps fix, o d4T (un altre anàleg de nucleòtid), és a dir, canvis a monoteràpia per un temps fix. La visió general de la majoria d'investigadors és que s'hauria de canviar a partir d'un deteriorament clínic, immunològic, virològic o després de llargs períodes de tractament amb el fàrmac previ. Malgrat això, la tendència científica actual es decanta més cap a afegir que a canviar.

La combinació de zidovudina amb aciclovir és de les poques combinacions que en tots els estudis demostra que augmenta la supervivència, si bé no és útil per prevenir altres aspectes com, per exemple, la malaltia per

citomegalovirus. Hi ha tres estudis bastant amplis al respecte, el de MACS, que inclou 1.100 pacients, i els estudis europeu-australianos (el 002 i el 325). Tots ells demostren que la combinació d'aquests dos fàrmacs en fases avançades de la malaltia (malalts de menys de 100 - 150 CD4) augmenta la supervivència de forma clara. Sembla ser que això és degut a la inhibició que provoca l'aciclovir en el desenvolupament d'infeccions pel grup dels virus de l'herpes: l'herpes simple tipus I i tipus II, el varicel·la-zòster o l'Epstein Barr. Això és una hipòtesi que no està confirmada, però és bastant probable que pugui ser la causa real d'aquest fet.

Finalment, parlaré d'un fàrmac que està obrint noves esperances en el tractament antiretroviral. Les dades preliminars són molt alentadores sobre aquesta mol·lècula que és la lamivudina o 3-TC. És un anàleg de nucleòtid i que té una tolerància clínica molt bona. Té un aspecte molt curiós que la fa molt interessant. Provoca una mutació al codó 184 del gen pol (el gen que codifica la retrotranscriptasa del virus de la sida), de tal forma que les soques que tenen aquesta mutació reverteixen la resistència prèvia a la zidovudina. El principal problema que tenim quan utilitzem zidovudina és la ràpida aparició de resistències. La 3-TC és activa davant del virus, durant un curt període de temps, però té la característica de provocar aquesta mutació que fa que el virus torni a ser, si no ho era, sensible a la zidovudina. La combinació de zidovudina més 3-TC dona uns resultats virològics i immunològics molt superior a la monoteràpia en malalts que mai no han pres antiretrovirals

prèviament, com en malalts que ja han pres zidovudina i que estan entre 100 i 400 cèl·lules CD4. Aquesta és una informació que es presentarà el cap de setmana que ve al Congrés de Glasgow.

Els antiretrovirals tenen unes tendències actuals d'utilització que es poden resumir així:

1. El tractament cada vegada ha de ser més precoç, si bé no és clar amb quins fàrmacs o quina combinació, però el que és clar és que no té sentit esperar el deteriorament d'una persona per començar-li un tractament antimicrobià.
2. Marcadors evolutius. Fins ara, gairebé eren exclusius els CD4. No els oblidarem, però els marcadors virològics, tant per iniciar com per monitorar el tractament, són els que s'implantaràn en un futur, a termini curt o mig. L'ADN ramificat o la quantificació per PCR del nombre de còpies de virus que està en plasma del malalt, sembla ser que és el paràmetre més important evolutiu d'una persona infectada pel virus de la sida. Una persona infectada per aquest virus està tan bé i té tan bon pronòstic contra menys còpies de virus tingui en el seu plasma.
3. Les combinacions són superiors a les monoteràpies.
4. La zidovudina presa durant l'embaràs és útil per disminuir el risc de transmissió vertical (de mare a fill) del virus de la sida.

INTERVENCIONS PREVENTIVES ENFRONT DEL VIH I CONSIDERACIONS GENERALS SOBRE LA RECERCA DEL VIH/SIDA

Dr. Jordi Casabona

Director del Programa per a la Prevenció i el Control de la Sida

Departament de Sanitat i Seguretat Social

1. Introducció
2. Bases científiques de la salut pública en VIH/sida
3. Prevenció i transmissió sexual del VIH
4. Prevenció i transmissió parenteral del VIH
5. Estudis conductuals catalans presentats a Yokohama
6. Prevenció i transmissió vertical del VIH
7. Immunització activa: vacunes anti-VIH
8. Consideracions generals sobre la recerca del VIH/sida a Catalunya i a l'Estat espanyol

1. Introducció

Bon dia a tothom. En primer lloc, vull remarcar que la prevenció també és un tema prou genèric i divers per sintetitzar-lo fàcilment en una estona de temps breu i, en segon lloc, -a l'igual que alguns dels ponents previs, en les seves respectives àrees- vull constatar que la prevenció també ha estat subestimada, sinó en la Conferència, sí en la lectura que d'ella n'han fet els mitjans de comunicació.

En qualsevol cas, comparant la Conferència de Yokohama amb altres conferències internacionals prèvies, vaig tenir la sensació que aquesta era molt més tranquil·la, més serena i, en tot cas, existia un xic més de consens, especialment en relació als tractaments mèdics, que justificadament o no, marquen bastant el to general de la Conferència. I això al meu entendre, és positiu perquè és un senyal de serietat respecte a l'enfocament de l'epidèmia.

Malgrat tot, crec que a la premsa hi va predominar un to pessimista. Personalment,

penso que en el fons estava motivat perquè hom tendeix a comparar els resultats presentats amb un hipotètic tractament o vacuna que fos cent per cent eficaç. Amb la informació científica que actualment tenim, probablement això no passarà de cop, els resultats seran parcials i seqüenciats, i per tant caldria evitar explicar la Conferència respecte a aquesta expectativa ideal. I si bé, com s'ha dit, és cert que hi ha una sèrie d'interessos econòmics en exagerar aquests tipus d'informacions farmacològiques parcials, també penso que, a vegades, els mitjans de comunicació tampoc no tenen l'interès o l'habilitat per identificar i analitzar altres tipus i àrees d'informació rellevants.

Entrant en el tema de la meua presentació, vull començar recordant que, a diferència d'altres Conferències, en aquesta no s'ha identificat cap nou mecanisme o via de transmissió del VIH. En aquest sentit, si bé, des del començament de l'epidèmia, és prou clar que les vies de transmissió són únicament la sexual, la parenteral i la vertical, a la Conferència d'Amsterdam, per exemple, es va identificar el *backloading* (càrrega de les xeringues mitjançant un xeringa comuna) com un nou mecanisme de transmissió que representava un factor de risc important per a la transmissió parenteral del VIH. Des d'una perspectiva de salut pública, ens tranquil·litza que no s'hagin identificat nous factors de risc per al contagi d'aquesta infecció; ja que això ens confirma la pertinència i l'exhaustivitat de les bases teòriques de les actuacions preventives que s'estan duent a terme.

La segona cosa que m'agradaria aclarir, d'entrada, és que la prevenció, ara per ara i atesa la manca d'un tractament o una vacuna eficaços, continua essent la mesura que pot tenir un major impacte en reduir els efectes de l'epidèmia a termini mig i llarg, precisament evitant les infeccions que encara no han ocorregut i, com s'ha dit també aquest matí, poden suposar més de la meitat dels casos de sida existents a l'any 2000.