

De paradigmas, matrimonios y frutos: ¿ARV como estrategia de prevención?

About paradigms, marriages and fruits: ARV therapy as a prevention strategy?

Pedro Cahn*.

La corta historia de la terapia antirretroviral ha tenido como tema recurrente de debate la cuestión de cuando comenzar el tratamiento.

Los primeros estudios con AZT en monoterapia demostraron ventajas de esta indicación comparada con placebo en pacientes sintomáticos y/o con recuentos de CD4 > 500 células/ml (1). Poco tiempo después, el estudio CONCORDE (2), entre otros, demostró que el beneficio de esta modalidad terapéutica se agotaba en el corto plazo, lo que dio lugar a un momento de desesperanza respecto de la posibilidad de modificar la historia natural de la enfermedad por HIV con drogas antivirales.

El estudio ACTG 076 (reducción de la transmisión materno-fetal del HIV en dos tercios con AZT, comparado con placebo) fue el primero en demostrar que la terapia ARV podía salvar vidas (3). El uso de combinaciones, primero dobles y luego triples dieron origen a la terapia antirretroviral moderna, conocida por sus siglas en inglés como HAART (4, 5).

Las combinaciones de uso más frecuente implicaban la toma de más de una docena de tabletas por día, frecuentemente mal toleradas (náuseas, vómitos, diarreas) y con efectos adversos que se comenzaron a advertir al poco tiempo, incluyendo alteraciones en la piel y faneras, y modificaciones del hábito físico que hoy conocemos como lipodistrofia, así como trastornos del metabolismo lipídico e hidrocarbonado (6).

A recurrent issue for debate in the short history of antiretroviral therapy has been when to start the treatment.

The initial studies on AZT monotherapy showed advantages in this indication when compared with placebo in symptomatic patients and/or in those with CD4 counts >500 cell/ml (1). Shortly afterwards, the CONCORDE study (2), among others, demonstrated that the benefits of this therapeutic modality ran out in the short term, which gave way to a period of hopelessness with regard to the possibility of modifying the natural history of HIV disease with antiviral drugs.

The ACTG 076 study (reduction of mother-to-child HIV transmission in two thirds with AZT, compared to placebo) was the first one in demonstrating that ARV therapy could save lives(3). The use of double and triple combinations, originated the modern antiretroviral therapy, known as highly-active antiretroviral therapy (HAART) (4, 5).

*Director de Actualizaciones en sida.
Presidente de la Fundación Huésped.
Jefe de Infectología del Hospital General de Agudos
Dr. Juan A. Fernández.
Correspondencia: Dr. Pedro Cahn. Fundación Huésped.
Pje. Peluffo 3932. 1202. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
E-mail: pedro.cahn@huesped.org.ar

Los estudios de cohorte permitieron identificar qué grupo de pacientes podría beneficiarse más claramente con la terapia ARV: los pacientes sintomáticos y aquellos con recuentos de CD4 no menores a 200 células/ml (7-9). Este nivel identifica, aun hoy, a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar las denominadas enfermedades marcadoras de sida, es decir infecciones oportunistas, ciertos tumores, el complejo sida-demencia y la enfermedad caquectizante crónica (*slim disease*). El rápido desarrollo de nuevas drogas ARV, de nuevas formulaciones más compactas y tolerables, en algunos casos coformuladas con 2 y hasta 3 drogas en una sola tableta, con marcada reducción en la incidencia de efectos adversos realimentó el debate acerca de cuándo comenzar. Si la intolerancia, la toxicidad y la incomodidad nosológica ya no constituían una barrera, ¿Por qué no comenzar más temprano? La respuesta era simple: las drogas ARV podían ser más benignas, pero si no producían ventajas en términos de morbilidad y mortalidad, su elevado costo y la toxicidad marginal contraindicaban su uso en etapas más tempranas de la enfermedad. No fue hasta la segunda parte de la actual década que diversos estudios mostraron que las personas viviendo con HIV no sólo podían enfermar y morir de sida (en su acepción clásica arriba descrita), sino que su expectativa de vida era menor debido a presentar mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y de tumores no asociados a sida. Asimismo se verificó una mayor incidencia de enfermedad renal y de hepatopatías graves, estas últimas en pacientes coinfectados con los virus de hepatitis B (HBV) y/o hepatitis C (HCV) (10).

Los hallazgos del estudio SMART (11), que randomizó a 5.472 pacientes con recuento de CD4 ≥ 350 células/ml a continuar su terapia ARV o a discontinuarla hasta que ese nivel descendiera a 250 células/ml no resultaron sorprendentes por el hecho de que el nivel de inmunodeficiencia resultara mayor en quienes interrumpieron tratamiento, lo cual era esperable, sino por la mayor incidencia de eventos clínicos, incluyendo enfermedad cardiovascular. Ulteriores análisis mostraron que los pacientes que fueron randomizados a la rama de interrupción presentaron un notorio incremento de los niveles de dímero-D y de interleukina-6, los cuales son marcadores de inflamación y han sido relacionados con la enfermedad cardiovascular. Para cerrar el círculo, los niveles de dichos marcadores fueron directamente proporcionales a los niveles de carga viral, esto es, a mayor carga viral,

The most frequently used combinations implied taking over a dozen tablets per day, which were usually poorly tolerated (nausea, vomiting, diarrheas) and brought along adverse effects that started to be detected shortly afterwards, including skin, hair and nail alterations, plus changes of physical habits now known as lypodistrophy, as well as disorders in the patients' lipid and glucose metabolism (6).

Different cohort studies allowed to identify which were the groups of patients that might obtain a more evident benefit from ARV therapy: symptomatic patients and those with CD4 counts ≥ 200 cell/ml (7-9). Even today, this threshold identifies the patients with a greater risk of suffering the so-called AIDS-defining diseases; namely, opportunistic infections, some tumors, AIDS dementia complex and slim disease. The fast development of ARV drugs with new, more compact and tolerable formulations, in some cases co-formulated with 2 and up to 3 drugs in a single tablet and with a significant reduction in the incidence of adverse effects, gave a new push to the debate on when to start. If intolerance, toxicity and discomfort were no longer a barrier, why not start earlier? The answer was simple: ARV drugs could be more benign; however, if they did not produce benefits in terms of morbidity and mortality, their high cost and marginal toxicity would contraindicate their use in earlier stages of the disease. It was only during the second half of this decade that several studies evidenced that HIV-infected individuals could not only progress to AIDS and die (AIDS in the above-mentioned classical sense), but that their life expectancy was shorter because of the greater incidence of cardiovascular diseases and tumors that are not related to AIDS. Furthermore, proofs have been found of a greater incidence of severe renal and liver diseases, the latter in patients co-infected by hepatitis B and/or hepatitis C viruses (HBV/HCV) (10).

The findings made in the SMART study (11), in which 5,472 patients with a CD4 count >350 cells/ml were randomized to continue or discontinue their ARV therapy until such level dropped to 250 cells/ml, were not surprising by the fact that the level of immunodeficiency resulted to be higher among those who discontinued the treatment, which was to be expected, but due to the greater incidence of clinical events, including cardiovascular disease. Further analyses showed that the patients randomized to the discontinuation arm evidenced a significant increase in their levels of D-dimer and interleukin-6, which are inflammation markers and have been related to cardiovascular disease. In closing this circle, the levels of such markers were

mayores niveles de dimero-D y de IL-6 y por ende mayor riesgo cardiovascular.

Otro hallazgo del estudio SMART está vinculado a los pacientes que ingresaron al estudio sin haber iniciado tratamiento, y como tales fueron randomizados a inicio inmediato o diferido, siguiendo los mismos criterios arriba descriptos. Los resultados fueron similares: la mayor caída de los niveles de CD4 se vio acompañada por una mayor incidencia de eventos clínicos no marcadores de sida.

En esta edición de Actualizaciones en sida Julio Montaner (12) publica un trabajo resumiendo las evidencias existentes respecto del rol de la terapia HAART como un componente esencial de las estrategias de prevención. La importancia del tema radica en que refleja un cambio de paradigma en la relación entre prevención y tratamiento. Hasta el presente, los beneficios de las estrategias de prevención se consideraban a escala poblacional, evaluándose su impacto sobre la incidencia de nuevas infecciones, mientras que los beneficios del tratamiento ARV eran evaluados considerando exclusivamente el impacto sobre el individuo. Este cambio de paradigma implica que la terapia ARV pasa a constituirse en lo que los economistas llaman un *public good*, esto es una intervención cuyo costo-beneficio no se mide en el plano individual sino en su repercusión sobre la sociedad en su conjunto. Otros ejemplos de *public goods* son los planes de vacunación del calendario oficial o la provisión de agua potable y desagües cloacales a una población.

¿Será este el caso de la expansión del HAART como prevención? Un reciente trabajo basado en un modelo matemático desarrollado por Granich y colaboradores del programa de HIV de la OMS (13), analizando un escenario ideal donde el 100% de la población de un país con alta prevalencia es testada una vez al año y tratada de inmediato concluye que sería posible no sólo reducir la incidencia en un relativo corto plazo, sino también, tras un lógico incremento de la prevalencia (fruto del mayor número de nuevos diagnósticos) reducir la prevalencia a menos del 1%. Obviamente que este modelo no es aplicable como tal en su totalidad. Aspectos vinculados con la logística, la provisión de drogas y los derechos individuales de quienes no deseen testarse constituyen limitaciones objetivas que deben considerarse al analizar esta cuestión.

De todas formas, de acuerdo a los reportes de ONUSIDA, por cada 2 personas puestas en tratamiento en el año 2007, otras 5 contrajeron la infección (14).

directly proportionate to the levels of viral load; that is, the greater the viral load the greater the levels of D-dimer and IL-6, and, consequently, the greater the cardiovascular risk.

Another finding of the SMART study relates to patients who participated in the study and had not started the treatment; as such, they were randomized for an immediate or deferred start, following the same criteria described above. The results were similar: the greater drop in the CD4 levels occurred along with a greater incidence of non-aids marker clinical events.

In this issue of Actualizaciones en sida, we are publishing an article by Julio Montaner (12) in which he summarizes the existing evidences regarding the role of HAART as an essential component of the prevention strategies. The relevance of this topic lies in the fact that it reflects a change of paradigm in the relationship between prevention and treatment. Up to now, the benefits of the prevention strategies were considered at a population scale and their impact was assessed on the basis of the incidence of new infections, while the benefits of the ARV treatment were evaluated considering exclusively the impact upon individuals. This change in the paradigm implies that the ARV therapy becomes what economists call a public good; that is, an intervention whose cost-benefit ratio is not measured at an individual level but based in its repercussion upon society as a whole. Other examples of public goods are the vaccination programs in the official calendar or the provision of potable water and sewers to a given community.

Will this be the case of an expansion of HAART as a means of prevention? In a recent paper based on a mathematical model developed by Granich et al of the WHO's HIV Program (13), an analysis was made of an ideal scenario in which 100% of a country's population with a high prevalence is tested once a year and treated immediately; the conclusion was that it would not only be possible to reduce the incidence in a relatively short term, but also, after a logical increase in prevalence (resulting from a higher number of new diagnoses), to reduce prevalence to less than 1%. Obviously, this model is not fully applicable as such. Issues related to logistics, the provision of drugs and individual rights of those who do not want to be tested are objective limitations that need to be considered in an analysis of this matter.

Se trata pues de confrontar la realidad. Pese a los grandes esfuerzos de la comunidad internacional, que permitieron superar la cifra de 3 millones de pacientes en tratamiento ARV, otros 7 millones, aún con las recomendaciones de inicio de tratamiento de la OMS, por cierto que tardías a la luz de los conocimientos actuales, carecen de acceso al mismo por limitaciones de recursos. La actitud dubitativa de los gobiernos integrantes del G8 (el club de las economías más poderosas del planeta) respecto del cumplimiento de los compromisos asumidos respecto de financiar la lucha contra el sida es previa al cataclismo financiero que afecta al mundo desde el último año. La atmósfera fiscal reinante no permite abrigar esperanzas de mejoría espontánea.

El modelo matemático de Granich y col., sumado a otras publicaciones aporta evidencia que la estrategia de expandir la terapia HAART no sólo resultaría costo efectiva, sino una estrategia de ahorro, ya que se terminaría gastando menos dinero en el largo plazo, con el beneficio sobre la incidencia y prevalencia ya mencionados.

¿Implica esto que deben abandonarse las estrategias de información, educación y prevención basadas en la inducción de cambios de conducta? ¿Deberían suspenderse las, hasta ahora infructuosas, búsquedas de una vacuna? ¿Implica esta estrategia desconocer los beneficios de la reducción de daños para los usuarios de drogas o del sexo seguro y las estrategias de mercadeo social para promover el uso de preservativos? ¿Deberían abandonarse los estudios sobre los efectos de la circuncisión en áreas de alta prevalencia?

La respuesta obvia a todas estas preguntas es no. Como señala Montaner en su trabajo, se trata de expandir el tratamiento a todos aquellos con necesidad objetiva de iniciarlo por su propio beneficio. Mientras en los paneles que redactan guías de tratamiento y en las conferencias científicas se debate si el "número mágico" para iniciar tratamiento es 200, 350 ó 500 células CD4/ml, la realidad nos muestra que aún en los países del Norte, la mediana de inicio se encuentra por debajo de los 200 CD4/ml. Nuestro país no es una excepción en este sentido, lo que debería generar una política enérgica de promoción del testeo voluntario, así como programas de educación médica continua para que el proceso del testeo no dependa exclusivamente del pedido del paciente, sino que el contacto con el sistema de salud sea una oportunidad para ofrecer el acceso al testeo voluntario.

Nevertheless, according to the reports by UNAIDS, for every 2 persons who started being treated in 2007, 5 other contracted the disease (14).

Thus, reality must be faced. In spite of the great efforts by the international community, which have led to put more than 3 million patients under ARV treatment, based on the WHO's recommendations concerning the start of treatment —which were definitely late in the light of the current knowledge—, there are 7 million people who have no access to the treatment because of their scarce resources. The doubtful attitude of the member governments of the G8 (the club of the most powerful economies in the planet) regarding compliance with the commitments made for financing the struggle against AIDS is prior to the financial cataclysm affecting the world since last year. The prevailing fiscal atmosphere does not allow to cherish hopes for a spontaneous improvement.

As well as other publications, Granich et al's mathematical model provides evidence on the fact that the strategy of expanding HAART will not only be cost-effective, but a cost-saving strategy, because less money will be spent in the long term, while profiting of the aforementioned benefits in incidence and prevalence.

Does this imply that the information, education and prevention strategies based on inducing behavioral changes must be abandoned? Should the so-far-unsuccessful search for a vaccine be discontinued? Does this strategy imply ignoring the benefits resulting from harm reduction among drug users and through safe sex or those obtained from the social marketing strategies promoting the use of condoms? Should the studies on the effects of circumcision in high-prevalence areas be abandoned?

Obviously, the answer to all these questions is "no". As pointed out by Montaner in his article, the idea is expanding the treatment to all those with an objective need to start ART for their own benefit. While the debate continues in the panels writing treatment guides and in scientific conferences regarding the "magic number" for starting the treatment being 200, 350 or 500 CD4 cells/ml, reality is showing us that, even in the northern countries, the mean CD4 cell count for starting is below 200 CD4/ml. Our country is not an exception in this sense and this should generate an energetic policy for the promotion of voluntary testing, as well as programs for continuous medical education, so that the testing process does not depend exclusively on the patients' requests, but that the contact with the health-care system becomes an opportunity for offering access to voluntary testing.

En síntesis, la información disponible nos plantea un desafío: o seguimos con el viejo esquema de separar la prevención y el tratamiento o nos planteamos un salto de calidad para intentar poner a la epidemia bajo control.

La conferencia internacional de sida, desarrollada en México en agosto del pasado año será recordada por ser aquella en que se reclamó el matrimonio entre el tratamiento y la prevención.

A seis meses de aquella afirmación, estamos en condiciones de pedir no sólo el matrimonio, también sus frutos. La epidemia puede ser controlada y millones de vidas salvadas. También de nosotros depende.

Summarizing, the information available poses a challenge: we either continue with the old scheme of separating prevention from treatment or spring forward qualitatively in an attempt to put the epidemic under control.

The International AIDS Conference held in Mexico in August last year will be recalled as the one in which a marriage between treatment and prevention was demanded.

Six months after that statement, we are in a condition to demand both the marriage and, also, its fruits. The epidemic can be controlled and millions of lives can be saved. It is also up to us.

Referencias

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* (1987) 317: 185-91.
2. Concorde; MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet*. 1994 Apr 9;343(8902): 871-81.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*, 1994. 331(18): 1173-80.
4. Palella Fj Jr; Delaney Km; Moorman Ac et al: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* (1998) 338: 853-60.
5. Staszewski S; Morales-Ramirez J; Tashima Kt et al: Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* (1999) 341: 1865-73.
6. Wanke Ca, Falutz Jm, Shevitz A et al: Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* (2002) 34: 248-259.
7. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001 Nov 28;286(20): 2568-77.
8. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327): 119-29.
9. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004 Jul 3- 9;364(9428): 51-62.
10. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2): 87-95.
11. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22): 2283-96.
12. Montaner J. El tratamiento como piedra fundamental de una estrategia de prevención integral. *Actualizaciones en sida* 2009; 17(63): 6-11.
13. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657): 48-57.
14. UNAIDS: Report on the Global AIDS Epidemic. http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp. Accessed March 4, 2009.