

2012.

## Sadržaj:

<b>UVODNIK</b>	<b>3</b>	<b>VODIČI</b>	<b>32</b>
<b>HIV BILTEN DODATAK</b>	<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vodič Svetske zdravstvene organizacije (WHO) za testiranje, savjetovanje i liječenje kod sero-diskordantnih parova: ART pri CD4 &gt; 350 za smanjenje rizika prijenosa</li> </ul>	
<b>IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA</b>	<b>4</b>	<b>OPORUNISTIČKE INFЕКCIJE (OI) I KOMPLIKACIJE</b>	<b>34</b>
19. Svetska AIDS konferencija	<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nema povećanih rizika od pojave smrtnih ishoda nevezanih za AIDS usled kumulativne primene ART-a u EuroSIDA kohorti</li> <li>Nove studije o HIV-u i bolestima starenja</li> <li>HIV i mozak: longitudinalni rezultati iz CHARTER-a i drugih studija</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uvod</li> <li>Društveni i politički govori</li> </ul>		<b>SPOREDNI EFEKTI</b>	<b>40</b>
CROI – 19. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama	<b>6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veze između upotrebe tenofovira i bubrežnih komplikacija kod VA kohorte</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uvod</li> <li>Istraživanje leka preuzima glavnu reč: dokaz koncepta za aktiviranje skrivenog rezervoara</li> <li>Quad fiksna doza kombinacije integraze: III faza studije - 48 tjedan</li> <li>Prekid tretmana nakon ranog ART-a kod odojčadi</li> <li>Upotreba Darunavir-a tokom trudnoće</li> <li>Studije dolutegravira i dalje daju nadu</li> <li>Pro-lek tenofovir: 10-dnevna studija monoterapije postavlja dozu na 25 mg za lakšu koformulaciju</li> <li>PrEP: PK modeliranje svakodnevnog korišćenja TDF/FTC (Truvada) pruža skoro 100% zaštitu od HIV infekcije</li> <li>Nema nikakve veze između atazanavira i MI ili šloga u D:A:D studiji</li> <li>Studije koinfekcije Hepatitisom C</li> <li>Herpes Zoster vakcina je bezbedna i efektivna kod HIV pozitivnih osoba</li> <li>Visoka doza vakcine protiv gripa poboljšava antitelne reakcije kod HIV pozitivnih osoba</li> </ul>		<b>PEDIJATRIJSKA NEGA</b>	<b>43</b>
EACS - 13. Evropska konferencija o HIV/AIDS-u	<b>27</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odlaganje ART (antiretroviralne terapije) u djetinjstvu može smanjiti dugoročni CD4 broj u odrasloj dobi</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uvod</li> <li>Evropski vodič (EACS) – 2011 ažurirana verzija</li> <li>Raltegravir postaje superioran u odnosu na efavirenz nakon četiri godine</li> <li>Viši nivoi tenofovira i darunavira u plazmi ali ne i efavirenza kod starijih pacijenata</li> <li>Nivoi ritonavira smanjeni visoko-masnim obrokom</li> <li>Transplacentalni prenos raltegravira i odloženi klirens leka u plazmi kod prerano rođenih beba</li> </ul>		<b>LOKALNE STRANE</b>	<b>44</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dostupnost ARV terapije: koje lijekove imamo u regiji?</li> <li>Da li 30 godina kasnije naziremo svetlost na kraju tunela?</li> <li>Subklinička karotidna ateroskleroza povezana je s HIV-infekcijom i niskim stupnjem pridržavanja mediteranskoj prehrani</li> <li>Pregled naučnih radova iz regije u 2012. godini prema bazi PubMed</li> </ul>	
		<b>INTERVJU</b>	<b>51</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Benjamin Collins – Jugoistočna Evropa treba više pozitivne pažnje!</li> </ul>	
		<b>FILM</b>	<b>53</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mi smo bili tu</li> </ul>	
		<b>NAJAVE DOGAĐAJA</b>	<b>54</b>
		<b>NARUDŽBENICA/DONACIJA</b>	<b>55</b>

# h-tb

**HIV bilten (e)**

BIH | CRNA GORA | HRVATSKA | SRBIJA

## HIV bilten HTB

za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju

Godina 2012 / broj prvi  
1000 primeraka

**Urednik:** Nenad Petković

**Tehnički urednik:** Rade Kuzmanović

**Urednik lokalnih strana:** Tomislav Vurušić

**Dizajner:** Irena Parović

**Izdavač:** Q-klub

**Za izdavača:** Nada Mičić

Šafarikova 6, 11000 Beograd, Srbija

T/F: +381 11 3345852

E: info@q-club.org.rs

W: http://q-club.org.rs

**Štamparija:** Srpski Gutenberg

### Uređivački odbor:

Aleksandra Marjanović, *Podgorica*

Vesna Hadžiosmanović, *Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu*

Đorđe Jevtović, *Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

Josip Begovac, *Medicinski fakultet, Univerzitet u Zagrebu*

Nada Mičić, *Beograd*

Sana Šabović, *Tuzla*

Snežana Brkić, *Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Tomislav Vurušić, *Pula*

HIV bilten HTB je besplatni, periodični žurnal koji izveštava o najnovijim i najvažnijim medicinskim istraživanjima i napredcima iz oblasti HIV-a i srodnih stanja, kao i o dostupnosti terapije, i priprema se za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju. Namenjen je zdravstvenim radnicima, drugim profesionalcima i osobama pogođenim HIV-om, ali i ostalim zainteresovanim za temu HIV-a. Glavni cilj izdavanja biltena je obezbeđivanje pouzdanih informacija kao platforme za pristup kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti osoba koje žive sa HIV-om u svim zemljama regije.

HIV bilten se izdaje u štampanoj

formi, koja je dostupna u većini zdravstvenih ustanova u regionu, a može se naručiti i na kućnu adresu; elektronski u PDF-formi, koju možete dobijati putem e-mejla; i u on-line verziji na internet sajtu.

HIV bilten HTB je nastao je na inicijativu Q-kluba i International HIV Partnerships. Većina tekstova u HIV biltenu je prevedena iz engleskog časopisa HIV Treatment Bulletin uz podršku organizacije i-Base koja taj časopis izdaje. U svom uredničkom timu HIV bilten okuplja lekare, aktiviste i osobe koje žive sa HIV-om iz Bosne i Hercegovine, Crne Gore, Hrvatske i Srbije.

*Izdavanje HIV biltena HTB za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju su grantovima pomogli Gilead Sciences Europe i Merck Sharp & Dohme.*



## UVODNIK

---

Dragi čitaoci,

HIV epidemija je još uvek u punom zamahu širom sveta i ima očigledan uticaj i na naše blisko okruženje. Iako se u svim zemljama naše regije beleži niska stopa HIV infekcije, broj novodijagnostikovanih slučajeva pokazuje stalno povećanje. Prethodnih nekoliko godina sve više ljudi se javlja radi lečenja HIV/AIDS-a, što iziskuje povećanje broja mesta u kojima se pruža zdravstvena nega, više obučenog osoblja i podstiče veće interesovanje. Medicina se u oblasti HIV-a i AIDS-a razvija brzo i neprestano. Različiti aspekti bolesti postaju predmet brojnih istraživanja o kojima izveštava nekoliko uglednih naučnih časopisa. suočeni smo sa mnogim izazovima. Mnogi sastanci i konferencije održavaju se širom sveta u pokušaju da ponude odgovore na neka pitanja. Prezaposlenim lekarima nije lako da prate sva ova dešavanja. Zbog toga je veoma važno da se osobama koje žive sa HIV-om i zdravstvenim radnicima obezbede potpune i precizne informacije o novim istraživanjima i nalazima. Sa zadovoljstvom vam predstavljamo prvo, specijalno izdanje HIV biltena HTB za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku, Srbiju i druge zemlje u regionu. U prvom broju napravićemo osvrt na najvažnije informacije koje su se pojavile tokom 2012. godine, zbog čega je ovo izdanje posebno i sa većim obimom sadržaja. Pre svega,

predstavićemo izveštaje sa najznačajnijih konferencija koje su održane tokom ove godine. Slede rubrike o aktuelnim vodičima za kliničku praksu, sporednim efektima terapije, oportunističkim infekcijama i komplikacijama i o pedijatrijskoj nezi. Trudićemo se da sadržaj svakog broja odgovori zahtevima aktuelnosti i interesovanja.

Posebni deo naše verzije HTB-a čine lokalne strane u kojima možete pronaći informacije o novostima iz regiona, domaćim studijama i tekstove lokalnih autora. Deo sadržaja posvećujemo društvenim temama vezanim za HIV/AIDS. Pripremili smo intervju sa poznatim HIV aktivistom i predstavljanje dokumentarnog filma „Mi smo bili tu“. Dodatak ovom broju je registar istorije bolesti, džepna sveska koja će biti od velike pomoći pacijentima.

Nadamo se da će HIV bilten HTB dopreti do svoje publike, a od čitaoca očekujemo da nam pošalju svoje komentare, sugestije i želje. Želimo da zajedno damo doprinos unapređivanju zdravstvene nege i uslova za osobe koje žive sa HIV-om i medicinsko osoblje koje vodi brigu o njima.

Posebu zahvalnost upućujemo organizaciji HIV i-Base iz Londona, uređivačkom odboru i donatorima koji su prepoznali važnost ovog projekta.

Uz sve poštovanje,  
Nenad Petković  
urednik

## HIV BILTEN DODATAK

---

Sveska istorije bolesti je uključena kao dodatak ovom broju HIV biltena.

Knjižica za praćenje istorije bolesti, može vam pomoći da vodite evidenciju o svojim rezultatima i lečenju. Sadrži stranice za CD4 i broj virusnih kopija (PCR), testove rezistencije, istoriju bolesti, beleške o vašim neželjenim

efektima i alergijama, druge zarazne bolesti, vakcinacije, neke druge nevolje u kojima ste učestvovali, kao i kontakt podatke vaše klinike. Naročito je korisno ako prominite lekara ili posetite drugu bolnicu. Ako želite zapis A4 veličine, PDF verziju za štampu možete naći na web sajtu: [www.hiv-bilten.info](http://www.hiv-bilten.info).

## IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA

### 19. Svetska AIDS konferencija 22. – 25. 7. 2012. Vašington DC, SAD

Simon Collins, HIV i-Base

#### Uvod

Tokom prethodne decenije, Svetska AIDS Konferencija Međunarodnog Društva za AIDS (IAS - International AIDS Society) je pored naučnih sve više upućena na društvene aspekte HIV-a, a taj trend se nastavio i ove godine. Od oko 3000 studija i prezentacija, oko 85% je kao temu imalo ljudska prava, finansiranje, pristup lečenju, politiku, prevenciju i pristup nezi kao i problem stigme. I ove godine većina kliničkih studija bilo je predstavljeno posterima (pregled predstavljen na prikazu veličine 2x1 metar), gde je fokus svega 25 postera bio na ranu ili osnovnu nauku, a manje od 75 na kliničke studije. Od 80 predavanja svega njih pet je bilo fokusirano na lečenje.

Iako su kliničke studije koje ćemo predstaviti u magazinu veoma važne, kontekst za glavni sastanak o HIV/AIDS-u ove godine dala su predavanja na Internetu o društvenim i političkim aspektima i o ljudskim pravima. Prezenteri i predavači su an većini predavanja dali bolji uvid u neke društvene situacije nego u epruvete ili statistike.

Iako je konferenciji prisustvovalo više od 20 000 delegata, tokom par sati završnog predavanja sala je bila prazna i prostor se pripremao za kompjuterske igre ili za „Sticanje kontrole nad svojim životom“, događaj koji je bio zakazan za sledeću nedelju. No, tako je bilo lakše odvojiti tačke aktivizma i trošenja.

Na ovoj konferenciji se, više nego na drugim medicinskim konferencijama, pažnja posvećuje određenim društvenim temama, nego isticanju rezultata novih naučnih medicinskih napredaka. Ova konferencija je prebacila fokus na dostupnost lečenja, pa se uz podsećanja na nemoguće spor proces „3x5“ kampanje (3 miliona ljudi uključeno u lečenje do 2005. godine) samo dotakla nekada zastrašujućeg cilja.

Tako da ove godine konferencija obeležava doba kada više od osam miliona ljudi u zemljama sa niskim i srednjim prihodima ima mogućnost da pristupi i ostane na lečenju. Iako je pažnju medija privukla tema kampanje „Zajedno preusmeravamo plimu“ (Turning the tide together), daleko važniji fokus je zasluživao ostvareni cilj od 8 miliona ljudi na terapiji.

Program ove godine je uključivao:

#### Platforma za govore

O politici i pristupu terapiji; HIV pozitivnim ljudima i aktivistima koji vode mnoge od organizacija u zajednicama data je prilika da izlože svoje stavove na svetskoj sceni.

#### Usmeravanje fokusa ka leku

Mnoga predavanja uključivala su rana istraživanja vezana za lek, uključujući radionice pre sastanka.

#### Klinički podaci

Akcentat je stavljen na nove lekove za HIV i TB, zdravlje dece i druge studije.

#### Prevenција HIV-a

Ove godine je istaknuto da je fokus usmeren na politiku i implementaciju umesto na nove kliničke podatke. Posebna pažnja data je „Lečenju kao prevenciji“ (TasP), PrEP-u, obrezivanju, razmeni igala i mogućnostima lečenja majki i novorođenčadi.

#### HIV i dugoročno zdravlje

Veći fokus na inflamaciju kao problem, zajedno sa starenjem i upotrebom rane terapije.

#### Lansiranje publikacija i izveštaja

Mnoge publikacije su sadržale više detalja i planove koji su mogli da se uklupe u jedan simpozijum ili poster i većina ih je bila dostupna besplatno preko Interneta.

#### Drugi događaji iz zajednice

Konferencija je uključivala „Globalno selo“ koje je bilo zbirno mesto mnogih događaja a koje je organizovala zajednica. Ove godine, više od 50.000 prostirki nalazilo se u salama za konferencije i bilo prostrto duž Parka nacionalnog centra blizu Washington memorijala i na 50 drugih lokacija u gradu.

## IAS- društveni i politički govori

Neki od najjačih političkih govornika su nastupili na ovoj konferenciji, i mnoga njihova predavanja su dostupna na Interentu.

Ako možete biti dirnuti pažljivo biranim rečima koje ističu ljudska prava sa zasluženim dostojanstvom, uz fokus na strategije promene, onda odvojite vreme da ih čujete ili pogledate snimak preko Interneta.

Kada su dostupni, IAS linkovi na internetu posvećeni su pojedinačnim govorima, umesto celom predavanju (ovo je slučaj sa snimcima Kaiser Fondacije). Više od 80 predavanja se može naći. Većina se fokusira na socijalna pitanja, politiku i ljudska prava i trajanje varira između 12 sati po predavanju i između 5 i 30 minuta za pojedinačne govore.

Linkovi za neke od prezentacija na Interentu se mogu naći u daljem tekstu.

### Program otvaranja

<http://pag.aids2012.org/session.aspx?s=53>

Auditorijum je bio popunjen tokom ovog raznovrsnog i dirljivog programa. On je uključivao **Elly Katabira** (odlazećeg IAS predsednika) i **Diane Havlir**, kopredsedavajući konferencije, Hor gej osoba (Vašington) i 24-ogodišnju **Annah Sango** iz Zimbabvea koja je govorila o svojim nadanjima kao HIV pozitivna žene.

**Jim Yong Kim**, trenutni predsednik Svetske Banke (i prvi koji je prisustvovao AIDS konferenciji) i bivši direktor HIV/AIDS odeljenja u SZO-u, govorili su zašto suzbijanje AIDS-a treba da predstavlja veću realnost sada nego što je "3x5" bio u 2002, i kako Svetska Banka ima obavezu da stane na put AIDS-u i siromaštvu.

*"Kada pogledamo istoriju ove epidemije, teško je reći u bilo kom trenutku kada je tok počeo da se menja, jer je istina da smo je okretali, korak za bolnim korakom, tokom 30 godina. I pri skoro svakom pokretu aktivisti i njihove zajednice su utabavali taj put. Aktivisti i njihove zajednice su isticali važnost sigurnijeg seksa, upotrebu kondoma, razmenu igala i praktično sve biheioralne prevencije koje koristimo danas."*

*"Aktivisti su transformisali razvoj leka i zakonsku politiku i uključili pacijente u klinička istraživanja, prepolovili period odobravanja leka na globalnom severu. Aktivisti u Durbanu, koji su 2000. godine počeli da vrše pritisak za pristup antiretrovirusnim terapijama u zemljama u razvoju, i koji koji i danas nastavljaju da krče put kako bi priuštili sebi, a učinili svima dostupno ono što im je potrebno, bilo gde."*

*"I opet su aktivisti ti čije je duboko razumevanje zajednice najviše pogođenih AIDS-om podstaklo promovisanje zdravlja i dostojanstva homoseksualaca, pružalaca seksualnih usluga, korisnika droga, što je sada stiglo u svaki ugao sveta. TASO u Ugandi, ACT-UP u SAD-u, TAC u Južnoj Africi, Grupo de la Vida u Brazilu, Layers Col-*

*lective u Indiji, Thai mreža korisnika droga, i bezbrojne slične organizacije, stopile su se jedan od najuspešnijih pokreta koje je svet ikada video."*

### Michel Sidibe (UNAIDS)

*"Konferencija je održana po prvi put za 22 godine nakon što su SAD ukinule zabranu ulaska osobama sa HIV-om (...) Ukoliko lečenje kao prevenciju ne podignemo na viši nivo, ako ne dostignemo broj od 15 miliona ljudi na terapiji do 2015. godine, ako ne eliminišemo nove infekcije kod dece, ako ne zatvorimo finansijsku pukotinu... istorija nam nikada neće oprostiti (...) Manjak od 7 milijardi dolara godišnje ubija ljude. (...) Zaustavljanje AIDS-a nije besplatno, neprocenjivo je."*

### Francoise Barre-Sinoussi (IAS)

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=368>

Virolog, advokat i predsednik IAS-a u 2013. godini, koja je na svojom primanju Nobelove nagrade za medicinu 2008. godine govorila o otkrivanju HIV-a, rekla "nagrada ne pripada meni već svima nama".

Istakla je ključna pitanja za narednu godinu:

*"Kao naučnik, smatram da je u 2012. godini neprihvatljivo da više od 300.000 beba bude rođeno sa HIV infekcijom svake godine kada, od devedesetih, imamo instrumente za sprečavanje prenosa sa majke na dete; strategije za smanjenje rizika koje uključuju programe razmene igala se ne primenjuju svuda iako se zna da je ovo jedna od najefektivnijih naučnih intervencija za sprečavanje HIV infekcije kod intravenskih korisnika droge; i da prava nad intelektualnom svojinom narušavaju pristup lekovima visokog kvaliteta i dijagnostici u društvima sa ograničenim resursima."*

### Bill Clinton

Razumljivo predstavljeno uverenje da je održavanje kontinuirane terapije dostižno i priuštivo od strane jednog od ključnih pokretača smanjenja cena za prvu i drugu liniju ART-a.

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=365>

### Phill Wilson

HIV pozitivni aktivista iz SAD-a je istakao kompleksnost HIV pozitivni aktivista iz SAD-a istakao je kompleksnost zdravstvene nege vezane za HIV u SAD, gde se kod mladih homoseksualaca, naročito ako su crnci, i dalje zadržava visok nivo novih infekcija, a njihovi životi su i dalje skraćeni: „60% crnih MSM će verovatno biti HIV pozitivno do 40 godine“.

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=1558>

### AIDS aktivizam danas: ponovno paljenje iskre

<http://globalhealth.kff.org/en/AIDS2012/July-26/AIDS-Activism-Today.aspx>

Snimci na Internetu uključuju predavanja aktivista, od kojih su mnogi HIV pozitivni i govore o ljudskim

pravima i aktivizmu u vrlo različitim okolnostima: *Alexei Kurmanaevskii govori o korisnicima narkotika i borbi za pristup lečenju u Rusiji. Khavtina Slamah u Internet prenosu iz Malezije, jer su SAD odbile da odobre vizu pružaocima seksualnih usluga, govorila je o stavu aktivista iz grupe pružalaca seksualnih usluga. Gina Brown govorila je o AIDS aktivizmu u SAD-u i isti povezala sa građanskim pravima i ženskim pokretom.*

#### **Anthony Fauci**

Pregled naučnih napredaka i primenjenih globalnih programa za lečenje i prevenciju koji su dali nadu za eliminisanje HIV-a (17.4 minuta predavanja).

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=1559>

#### **Hilary Clinton**

(Govor o protestu protiv američkih preokooeanskih trgovinskih sporazuma koji ograničavaju pristup generičkim lekovima): *“Šta bi AIDS konferencija bila bez malo protesta? Delimični razlog zbog kojeg smo došli najdalje do sada jeste taj što mnogo ljudi širom sveta nije zadovoljno onim što smo učinili, i ja sam ovde da postavim cilj za generaciju slobodnu od AIDS-a.”*

Kao osnovni govor za razumevanje promene političkog pristupa SAD prema HIV-u, primetno drugačiji od “hitne” reakcije (“E” u PEPFAR-u). *“Ako želimo da spasemo više života moramo ići tamo gde se virus nalazi (...) A to znači da nauka treba da upravlja našim naporima”*. Politički i lično. (78 minuta predavanja o Promeni plime).

<http://globalhealth.kff.org/AIDS2012/July-23/ending-the-epidemic>.

#### **Rolake Odetoyinbo**

*“Žene sa HIV-om su prešle daleki put, od nule - manje od smeća, do toga da se nađu za pregovaračkim stolom - morale smo da zaslužimo naše mesto (...) Borile smo se za ovo ali takođe pozdravljamo one ljude koji su nam pomogli da otvorimo vrata... Nismo tražile da budemo lice HIV-a, ali 60% HIV pozitivnih ljudi u Africi su žene. Žene su takođe pružaoci nege u 80% slučajeva - doktori,*

*medicinske sestre i savetnici - bake i majke i sestre i ljudi koji napuštaju školu kako bi brinuli o rođacima na samrti.”*

Predavanje o ženama kao vođama koje je uključivalo video poruku podrške od Aung San Suu Kyi i obraćanje Laura Bush, u trajanju od 50 minuta, ne treba propustiti. <http://globalhealth.kff.org/AIDS2012/July-26/leadership.aspx>

#### **Naomi Akers**

Petominutni lični doprinos o tome zašto je posao pružanja seksualnih usluga posao, razlici između legalnih i nelegalnih uređenja i nedostatku prava.

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=10392>

#### **Anna Zakowicz i Ian McKnight**

Aktivisti iz Poljske i sa Jamajke dali su svoj stav na zatvorenom predavanju. U pozivu na univerzalno lečenje izazvali su farmaceutske kompanije: *“Zašto niste u grupi Patent Pool? Zašto ograničavate pristup generičkim lekovima? Zašto izdržavate doktore na ovoj konferenciji kada ljudi umiru od AIDS-a na ulicama Harare, Soweto-a i Islamabad-.”*; i SAD *“Zašto s jedne strane omogućavate lečenje preko PEPFAR-a dok s druge strane uskraćujete lečenje podržavajući trgovinske sporazume koji blokiraju pristup jeftinim generičkim lekovima.”*

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=371>

#### **Sharon Lewin**

Na zatvorenom predavanju, *Sharon Lewin* je obećala svim delegatima da će biti dobrodošli u Melburnu 2014. godine, uključujući i bivše i trenutne radnike u sektoru pružanja seksualnih usluga i korisnike injektabilnih droga. Zabrana pristupa SAD-a sprečila je ove delegate iz zemalja van SAD-a da otvoreno prisustvuju konferenciji - i ovo je istaknuto u mnogim prezentacijama.

<http://globalhealth.kff.org/AIDS2012/July-27/Closing-Session.aspx>

## **CROI – 19. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama 5. – 8. 3. 2012. Sijetl, SAD**

### **Uvod**

Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI) je verovatno najznačajniji godišnji naučni sastanak na temu HIV-a i jedan od najdostupnijih za sve one koji nisu bili u mogućnosti da prisustvuju. Većina prezentacija se nalazi na internetu, besplatno i bez regis-

trovanja. Apskrakti i PDF fajlovi mnogih poster prezentacija su takođe dostupni na internetu:

<http://retroconference.org>

Na konferenciji je bilo prezentovano više od 1100 studija, od kojih smo odabrali neke i predstavljamo ih u ovom broju.

## Istraživanje leka preuzima glavnu reč: dokaz koncepta za aktiviranje skrivenog rezervoara

Simon Collins, HIV i-Base

**Tokom prethodne dve godine na najvećim konferencijama o HIV-u, uključujući CROI i IAS (Međunarodno AIDS društvo), istraživanja o leku protiv AIDS-a dobila su istaknuto mesto u glavnom programu. Ovo predstavlja novinu i veoma značajnu promenu.**

Na CROI konferenciji 2010. godine, Anthony Fauci, šef američkog Nacionalnog instituta za alergijske i infektivne bolesti (NIAID) je objavio da će vlada SAD-a pokrenuti nove fondove za istraživanje leka protiv AIDS-a. [1] Mnogi istraživači iz ove naučne oblasti su radili na leku godinama, neki čak i decenijama. Ali novi motiv za ova istraživanja u vidu većih finansijskih sredstava svakako predstavlja važan faktor po pitanju brzine napredovanja istraživanja u budućnosti.

Novi izvori finansiranja su se možda, makar delimično, javili zahvaljujući odgovornosti koju je Amerika preuzela na sebe kao najveći donator za globalne programe lečenja HIV-a. Tokom proteklih deset godina, pristup ARV-u u zemljama sa niskim i srednjim prihodom se povećao sa manje od 0.5 miliona ljudi 2002. do preko 6.5 miliona ljudi 2012. godine. Dugoročna alternativa za dugotrajno lečenje će stoga verovatno postati ekonomski ali i medicinski neophodna. Iako trenutna istraživanja leka koriste specijalizovane i skupe procedure, kao što je slučaj kod svih novih razvoja, kao što je bio slučaj i sa antiretrovirusnom terapijom, očekujemo da će se visoki inicijalni troškovi smanjiti, kako bi lek na isti način postao šire dostupan.

IAS je takođe zauzimao lidersku ulogu za koordinisanje globalnog finansiranja istraživanja leka i, nadamo se, za fokusiranje na mape istraživanja koje će ponavljanje istih istraživanja svesti na minimum. [2] IAS je organizovao radionice pre svoje dve poslednje konferencije a još jedna se planira pre sastanka u Vašingtonu, jula 2012. [3] Nekoliko radionica u zajednicama, uključujući i onu pre CROI konferencije održane ove godine su takođe doprinele širenju svesti o potencijalu za pronalaženje leka protiv AIDS-a. [4, 5]

Pored protokola usmenog kratkog pregleda, ove godine CROI je obuhvatila i nekoliko pomoćnih prezentacija o trenutnom istraživanju tokom pred-konferencijskih radionica za mlade istraživače, posebno izlaganje od strane John Mellors-a i govor o životinjskim modelima u vezi sa latentnošću, od strane Vincente Planelles-a. [6, 7]

### Berlinski lek

Bilo putem posredovanog imuniteta (još se naziva i funkcionalni lek) ili eradikacijom (iskorenjivanjem) (sterilišući lek), mogućnost prevazilaženja doživotnog tretmana oduvek je predstavljala konačni cilj, iako se fokus proteklih godina pomerio ka dostizanju efektivnijih, podnošljivijih i dugotrajnijih tretmana.

Prvi izveštaj o leku koji je opisivao transplantaciju matičnih ćelija sa donora koji je bio prirodno rezistentan na HIV infekciju (on je bio homozigotni nosilac delta-32 delecije porcije CCR5 gena) je predstavljen tokom CROI konferencije 2008-e [8] a sve veća pokrivenost u medijima od tada je učinila da ovo bude veoma publikovan slučaj koji je doneo optimizam u oblast istraživanja leka.

Mehanizam zaslužan za izlečenje Timothy Brown-a (poznatog pod nazivom Berlinski pacijent), koji je prestao sa tretmanima i kod koga već više od četiri godine nema tragova HIV-a, nije izolovan na pojedinačnoj komponenti iz kompleksnog i rizičnog skupa procedura.

Pored mijeloablative hemoterapije i zračenja čitavog tela koje ubijaju ujedno i HIV-inficirane i neinficirane imune ćelije, primio je i antitimocitne globuline, ciklosporin, mikofenolnu kiselinu (MMF) i gemtuzumab (anti-CD33) koji takođe ubijaju HIV-inficirane i neinficirane ćelije, praćeno alogeničnim ćelijskim transplantima od donora homozigotnog nosioca delta-32 mutacije, koji su trebali da uspostave imuni sistem rezistentan na CCR5 HIV infekciju. Kod njega sa razvila bolest matične-protivdomaćina (graft vs host disease (GVHD)) ukazujući na prihvatanje imunog sistema donora. Ove procedure sadrže 25% rizik od smrtnog ishoda a on je svakoj od procedura bio podvrgavan dva puta, pošto je postupak ponovljen.

Usmena prezentacija na CROI je izvestila o deset pacijenata na supresivnoj ART koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji (samo-doniranoj) hematopoetskih matične ćelija za lečenje limfoma povezanog sa AIDS, što je manje rizična procedura od one korišćene kod Tim Brown-a. Na žalost, HIV viremija je i dalje bila detektovana kod 9 od 10 pacijenata nakon transplantacije, sa prosečnim brojem virusnih kopija od 1.5 kopija/mL (opseg: <0.2 to 26) i prosečno ukupno HIV-1 DNK od 554 kopija/million PBMC-ova (opseg: <0.4 to 2179). 2-LTR sekvence su se mogle detektovati posle transplantacije samo kod 2 od 10 pacijenata (opseg: 1 do 7 kopija/milion PBMC-ova). Jedini pacijent kod koga nije bilo moguće detektovati broj virusnih kopija u plazmi je imao najviše

nivoa HIV-1 DNK i 2-LTR sekvenci. Pored toga, viremija u plazmi je opstala kod pacijenta kod koga se nije mogla detektovati HIV-1 DNK u PBMC. Iako su autori zaključili da je ovo pokazalo da je CCR5 delta-32 donor bio od suštinske važnosti u Berlinskom slučaju, pacijenti u njihovoj studiji takođe nisu bili podvrgavani zračenju čitavog tela, bolesti matične protiv domaćina, i ponovo su im ubrizgane njihove sopstvene matične ćelije, koje su mogle sadržati HIV-inficirane T-ćelije. [9]

Dodatna studija će biti pokrenuta u SAD, a baviće se alogeničnom transplantacijom matičnih ćelija kod HIV pozitivnih osoba sa oboljenjem koštane srži uz nadu da će 1 ili 2 od 15 pacijenata takođe biti u stanju da se uskladi sa delta-32 donorem kako bismo videli da li se Berlinski slučaj može ponoviti. [10]

Ovo će obuhvatiti prevazilaženje poteškoća pronalaženja i poklapanja delta-32 donora koji je takođe kompatibilan po pitanju 8 HLA tipova. Na sastanku o leku u okviru zajednice, pre održavanja CROI, John Zaia iz Centra za kancer „Grad nade“ blizu Los Angelesa opisao je inicijativu za kreiranje spiska donora matičnih ćelija u vidu međunarodnog resursa, a do danas, od 13,000 testiranih donora, njih 90 je identifikovano kao homozigotni nosioci za CCR5 delta-32 deleciju. [5]

### **Prva aktivacija latentno inficiranog rezervoara T-ćelija u mirovanju, in vivo**

Mada su mnogi aspekti ovog istraživanja kontroverzni, postoji široki konsenzus o potrebi za strategijom prevazilaženja rezervoara dugovečnih, latentno inficiranih, CD4 ćelija u mirovanju koje sadrže integrisani HIV i do kojih ne dopire trenutna ART.

Vredi istaći to da je usmena prezentacija na CROI obuhvatila rezultate iz studije dokaza koncepta da se viralna latentnost može prevazići. David Margolis sa Univerziteta Severna Karolina je predstavio rezultate u okviru usmene prezentacije da je upotreba jedne doze inhibitora histon deacetilaze (HDAC), vorinostata (suberoilanolid hidrosamična kiselina, SAHA) u stanju da aktivira latentno inficirane CD4 ćelije u mirovanju. [11] 2005-e godine, Margolis je predstavio rezultate korišćenja još jednog HDAC inhibitora, valproinske kiseline, pri stimulaciji latentnog rezervoara.

Od 11 humanih histon deacetilaza, HDAC 1, 2 i 3 predstavljaju primarne enzime koji ograničavaju aktivaciju HIV virusa integrisanih u ćelijama, proizvodnjom prepreka koje zadržavaju latentnost. Vorinostat je selektivni inhibitor HDAC 1, 2 i 3 za koji je pokazano da indukuje HIV ekspresiju iz latentno inficiranih ćelija u mirovanju ex vivo. Međutim, vorinostat, mada potvrđen u tretmanu kancera takođe ima i mutagena svojstva.

U ovoj studiji dokaza koncepta, promena latentnog rezervoara je određena merenjem broja ćelija povezanih sa HIV RNK posebno kod populacije ćelija u mirovanju. Ovo obuhvata uklanjanje otprilike četiri milijardi limfocita putem leukofereze iz svakog aviremičnog pacijenta

koji se tretiraju magnetskim zrnima antitela kako bi se ostavilo 200-1000 CD4 ćelija u mirovanju koje se mogu testirati pomoću RNK PCR.

Šest učesnika studije je podvrgnuto početnim merama aktivacije, i testirani su ex vivo nakon izlaganja vorinostatu što je demonstriralo da je promena bila merljiva kod svih pacijenata. Svaki pacijent je takođe bio podvrgnut jednoj sigurnosnoj dozi od 200mg i odvojenoj dozi od 400mg vorinostata radi PK (dokaz koncepta) studije kako bi se odredio tajming za drugu leukoferezu koja je korišćena za određivanje efikasnosti.

Nakon druge, terapijske doze od 400mg, svih šest pacijenata je reagovalo veoma velikim prosečnim 4.8-strukim povećanjem (opseg 1.5-10-struko) RNK ekspresije kod CD4 ćelija u mirovanju ( $p < 0.01$ ). Tretman je dobro podnesen bez prijavljenih sporednih efekata povezanih sa vorinostatom i nijedan nije imao veću ocenu od 1. Vredi napomenuti, što je možda i iznenađujuće, to da nisu detektovana povećanja HIV RNK u plazmi primenom testa pojedinačne kopije u mL (single copy/mL test).

Studija je zaključila da je ovo bila prva demonstracija aktivacije latentnih HIV-inficiranih CD4 ćelija u mirovanju, in vivo. Međutim, ovi rezultati su još uvek preliminarni. Mada je dokaz-koncepta uzbudljiv, Margolis je ukazao na to da se ovo može posmatrati kao ekvivalent „ddC momenta u vezi sa HAART-om“.

Pored toga, ostali molekuli mogu predstavljati efektivnija jedinjenja za aktivaciju latentnosti a in vivo podaci ukazuju na to da je panobinostat aktivniji od vorinostata. [12]

Ranije tokom istog konferencijskog protokola Liang Shan je izjavila da su latentno inficirane CD4 ćelije u mirovanju, koje su tretirane vorinostatom, preživjele uprkos viralnom citopatskom dejstvu, čak i u prisustvu autolognih CD8 ćelija kod većine pacijenata na ART-u zaključujući „da stimulisanje HIV-1-specifičnih CTL reakcija pre reaktivacije latentnog HIV-1 može biti od suštinske važnosti za uspešne napore eradikacije i treba ga uzeti u obzir u budućim kliničkim testiranjima“. [13]

### **Tretman tokom rane infekcije**

Teoretski, najlakše mete za istraživanje leka mogu biti oni pacijenti kod kojih je najranije dijagnostikovana infekcija, koji brzo počnu sa tretmanom i koji zadržavaju supresovanu viremiju tokom mnogo godina.

Iako se latentni rezervoar ćelija uspostavlja u roku od nekoliko nedelja od inficiranja i verovatno će se sporo smanjivati posle dugog niza godina primene efektivne ART, kod skoro svih pacijenata, viremija se brzo vraća u roku od nekoliko nedelja ukoliko se tretman prekine. Čak i ukoliko se HIV smanji u toj meri da je prisutan kod manje od 1 u 1.7 milijardi ćelija, to je dovoljno za brzo vraćanje sistematične infekcije (u roku od dva meseca) ukoliko se tretman zaustavi. [14]

Mada ovako niski nivoi mogu dovesti u pitanje važnost tretmana koji cilja virusni rezervoar, oni se za sada mogu



dostići isključivo veoma ranim početkom tretmana i/ili dugogodišnjom virusnom supresijom. Potreba za bržim smanjenjem virusnog rezervoara će predstavljati brigu za svakog ko je započeo sa ART-om tokom hronične infekcije.

Brzi oporavak virusa bez tretmana je široko prepoznat u brojnim studijama prekida tretmana. Međutim, kod nekoliko malih kohorti je takođe prijavljena virusna kontrola kod malog broja pacijenata, obično kod onih koji su započeli tretman tokom akutne infekcije i održavali broj virusnih kopija koje se ne može detektovati tokom nekoliko godina.

Poslednje godine na CROI konferenciji, ANRS Visconti studija je otkrila mali broj pacijenata koji su započeli sa tretmanom tokom ranih faza infekcije (nakon serokonverzije, prosečni broj virusnih kopija > 100,000 kopija/mL), održavali virusnu supresiju više od 3 godine na tretmanu i koji su kasnije stavili viremiju pod kontrolu van tretmana tokom više od 6 godina. [15] Ove godine na CROI konferenciji su prijavljeni slični slučajevi kod još dve grupe.

*Maria Salgado* i kolege su prijavili pojedinačni slučaj pacijenta koji je počeo sa tretmanom tokom serokonverzije (broj virusnih kopija > 750,000 kopija/mL, neodređen rezultat western blot analizom) tokom tri godine a nakon prekida ART-a je održavao broj virusnih kopija supresivnim na manje od 50 kopija/mL van tretmana tokom više od devet godina. Početni i trenutni virusni izolati su dvostruki CCR5/CXCR4 tropski i potpuno se mogu replicirati in vitro. Minimalna evolucija virusa je bila detektovana tokom 11 godina.

Kod tog pacijenta su trenutno prijavljeni niski titri neutralizujućih antitela za heterologne i autologne HIV-1 izolate, a njegove CD8+ T ćelije ne poseduju potentnu HIV supresivnu aktivnost što ukazuje na mehanizam koji se razlikuje od CTL-posredovane supresije prijavljene kod kontrolne grupe. [16]

*Alain Lefeuvre* iz Opšte bolnice, Toulon (koji je takođe i jedan od ključnih organizatora Međunarodne radionice za otpornost na HIV koja se održavala na svake dve godine od 2003-e) je otkrio da je 17% (8/45) iz kohorte pacijenata tretiranih tokom serokonverzije u proseku 2.2 godine (opseg 1.8 do 4.0) ostalo van tretmana tokom više od 10 godina, a dvoje pacijenata je održalo supresiju na manje od 20 kopija/mL (prosek 2,500 kopija/mL kod preostalih šest pacijenata). 37 osoba koje su ponovo počele sa tretmanom (zbog potvrđenog pada broja CD4 ćelija na manje od <350 ćelija/mm<sup>3</sup>) to su uradile nakon prosečno 5.0 godina (opseg 3.0-8.0) provedenih van tretmana. Studija je ukazala na to da zaštitni mehanizam može biti povezan sa ranom ART koja smanjuje HIV rezervoar ali je takođe naglasila da su takve reakcije izgleda retke. [17]

Izveštaj *Joseph Margolick-a* i kolega je otkrio male razlike u viremiji između osoba sa rano dijagnostikovanom infekcijom (u roku od godinu dana od inficiranja) poslatih na hitan tretman (n=57) i onih koji nisu počeli sa

ranim tretmanom (n=24). Međutim, brojke iz studije su bile veoma niske u trenutku procene (24 meseci nakon prekida tretmana ili 24 meseci nakon dijagnoze) zbog ~20% gubitka po pitanju nastavka praćenja pacijenata i zbog isključenja osoba koje su ponovo započele tretman iz drugih razloga. [18]

Generalno male razlike su takođe prijavljene za rani početak tretmana u okviru veće SPARTAC studije koja je slučajnim uzorkom podvrgla skoro 400 osoba (sa postavljenom dijagnozom u roku od 6 meseci od inficiranja) odloženoj ART ili hitnom tretmanu u trajanju od ili 3 meseca ili 12 meseci, a potom je tretman prekinut. [19] Međutim, u kontekstu istraživanja eradikacije, dve usmene prezentacije su ukazale na to da rani tretman, mada prekasno za sprečavanje uspostavljanja virusnog rezervoara, može smanjiti broj latentno inficiranih ćelija.

*Maria Buzon* i kolege su procenili veličinu virusnog rezervoara kod pacijenata tretiranih više od deset godina kod kojih je započeta ART u roku od 3 meseca od infekcije (n=9) i uporedili su njihove nivoe integrisane i ukupne HIV DNK sa osobama koje su započele tretman tokom hronične infekcije (n=26) i sa osobama iz kontrolne grupe (n=37). [20]

Nivoi integrisane i ukupne DNK su bili značajno niži ujedno i kod primarno tretirane (p=0.06 i p=0.001, respektivno) i kontrolne grupe (p=0.003 i p<0.0001, respektivno) u poređenju sa osobama tretiranim tokom hronične infekcije. Pored toga, odnos između ukupne i integrisane HIV-DNK je bio značajno niži kod rano-tretiranih i kontrolnih osoba (kod obe p=0.04 u odnosu na hronične) bez razlika između akutne i kontrolne grupe.

Iako je broj pacijenata bio mali, primećene su razlike pri poređenju efekata sa različitim periodima početka terapije kod pacijenata tokom Fiebig stadijuma III i IV spram stadijuma V, dve godine kasnije kada su imali značajni niže nivoe i ukupnog i intergisanog DNK HIV-a.

Usmena prezentacija *Alana Perelsona* iz Los Alamos Nacionalne laboratorije uključivala je matematičko modeliranje za sagledavanje uticaja ranog tretmana kod 27 osoba tretiranih tokom akutne infekcije na veličinu latentnog rezervoara, i veze ujedno i sa inicijalnim brojem virusnih kopija i sa sposobnošću ciljane ćelije. [21]

Ova studija je takođe izvestila da raniji početak ART-a, uključujući i raniji početak tokom primarne infekcije, ima veliki uticaj po pitanju inicijalne veličine rezervoara, gde pacijenti koji su već počeli sa veoma niskim nivoima infekcije ćelija u mirovanju (koji su takođe imali niske nivoe maksimalnih brojeva virusnih kopija) doživljavaju manje promene u smanjenju broja ćelija u mirovanju. Model je takođe ukazao na to da povećanje broja CD4 T ćelija u okviru odgovora na uspešnu ART nije povećalo virusni rezervoar.

### Istraživanje funkcionalnog leka

Ostale grupe se fokusiraju na imunološke intervencije koje bi podržale funkcionalni a ne eradikacioni lek.

Pablo Tebas sa Univerziteta Pensilvanija, je predstavio dodatne rezultate o bezbednosti i efikasnosti upotrebe cinkov prst nukleaza (ZFN) modifikacije CD4 ćelija (primenom SB-738) na CCR5-izbrisani (deletirani) fenotip (u saradnji sa Sangamo BioSciences). [22]

Ovaj proces obuhvata uklanjanje ćelija aferezom, njihovo tretiranje sa SB-738 kako bi se dobilo 13-35% ćelija sa CCR5-delecijama in vitro. Ćelije se zatim proširuju, obavlja se krioprezervacija a 5-30 milijardi ćelija se ponovo ubrizgava u donorskog pacijenta.

Rezultati su iskombinovani iz tri studije: jedna nad pacijentima sa reakcijom na ART (početni broj CD4 >450 ćelija/mm<sup>3</sup>) kod kojih je kasnije prekinut tretman (grupa 1, n=6) i dve nad pacijentima bez imune reakcije (početni broj CD4 <500 ćelija/mm<sup>3</sup>) kod kojih nije prekidano tretman (grupa 2, zajedno n=15). Inicijalni rezultati iz ovih studija su predstavljeni na CROI i ICAAC konferencijama prošle godine.

Većina pacijenata su bili muškarci, belci, prosečne starosti 48 godina, sa dugom istorijom HIV infekcije (prosečno 12 i 18 godina u grupi 1 i 2 respektivno). Prosečan broj CD4 ćelija i odnos CD4:CD8 je iznosio 921 (+222) ćelija/mm<sup>3</sup> i 1.4 (+0.6) kod grupe 1 i 335 (+89) ćelija/mm<sup>3</sup> i 0.7 (+0.3) kod grupe 2.

Trajanje nastavka praćenja pacijenata sada iznosi u proseku 325 dana (opseg 90 – 738 dana).

Nakon infuzije, broj CD4 ćelija se povećao za oko 1500 ćelija/mm<sup>3</sup> kod grupe 1 (n=6), a zatim je smanjen tokom prekida tretmana ali je tokom nastavka praćenja pacijenata ostao značajno iznad početnog nivoa. Reakcije CD4 ćelija kod grupe 2 su obuhvatile povećanje od oko 500 ćelija/mm<sup>3</sup> što je kasnije opalo za oko 200-300 ćelija a zatim se broj stabilizovao tokom godine dana kod pacijenata koji nisu prekidali tretman. Proširenje CD4 ćelija je bilo povezano sa povećanjima nivoa IL-2, IL-7 i IL-15.

CD4:CD8 odnos se značajno povećao kod obe grupe, zatim se normalizovao i zadržao na otprilike 1.0 tokom perioda praćenja kod grupe 1 a povećao se na otprilike 2.5 kod šest pacijenata u grupi 2 uz smanjenje tokom prekida tretmana, ali se zatim stabilizovao.

Modifikovane ćelije su nastavile da budu detektovane tokom perioda praćenja na nivou od 2% od broja cirkulišućih CD4 ćelija u 48-oj nedelji kod većine pacijenata. Nivoi su bili viši tokom prekida tretmana za grupu 2 a zatim su opali na 2%. Cirkulacija ćelija do lokacija u

ostalim tkivima je potvrđena kod više rektalnih biopsija kojima su otkriveni nivoi CCR5-modifikovanih ćelija koji su se mogli uporediti sa onima u krvi ili čak i viši tokom perioda praćenja.

Tokom prekida tretmana broj virusnih kopija se ponovo povećao tokom prvih 8 nedelja na oko 100,000 kopija/mL na sličan način kao i u ostalim studijama prekida tretmana opadajući tokom poslednje 4 nedelje van-tretmana do nivoa koji su bili generalno viši nego pre ART. Nakon tri meseca, kada je tretman ponovo započet, broj virusnih kopija se ponovo nije mogao detektovati kod svih šest pacijenata. Jedna osoba, za koju je kasnije otkriveno da je heterozigotni nosilac delta-32 mutacije, je imala niži skok broja virusnih kopija (do 10,000 c/mL) a zatim je ponovo supresovala broj virusnih kopija do nivoa koji se ne može detektovati do 8-e nedelje i zadržala taj nivo van-tretmana sve do ponovnog početka tretmana prema protokolu u 12-oj nedelji.

Ova grupa je koristila novu metodu merenja promena u virusnom rezervoaru zasnovanu na nivoima HIV DNK osetljivu na mali broj kopija (mada nije bila u stanju da razlikuje integrisanu DNK i 2-LTR sekvence). Oni nisu otkrili nikakve detektibilne promene kod 4/6 pacijenata gde je jedna osoba imala prolazna 4-struka povećanja u 12-oj i 20-oj nedelji tokom prekida tretmana ali uz vraćanje na početne nivoe a jedna osoba je doživela 9-struko povećanje koje se vratilo na početni nivo 16 nedelja nakon ponovnog početka tretmana.

Sporedni efekti su bili blagi i prolazni, uglavnom u periodu od 24 časa od infuzije (blage drhtavice, groznice, glavobolje, umor) ali je prijavljen i jedan slučaj artritisa koji je trajao nekoliko dana kao i abnormalni telesni miris sličan mirisu belog luka.

Naredni koraci obuhvataju korišćenje imunomodulatornih lekova kao što je ciklofosamid radi poboljšanja prijema matičnih ćelija (transplanta) i povećanja procenta modifikovanih ćelija kao i proučavanje ostalih pacijenata koji su heterozigotni nosioci delta-32 delecije.

Nekoliko studija je predstavilo postupke u kojima je pegilovani interferon (peg-IFN) bio dodat ART-u pre prekidanja HIV tretmana a nastavak je obavljan peg-IFN-om. Rezultati su ukazali na to da je povećanje broja virusnih kopija bilo odloženo peg-IFN-om putem imuno-posredovanog a ne antivirusnog mehanizma, ali su ovo bile veoma male studije sa kratkim periodom praćenja pacijenata (12 i 24 nedelja). [23, 24, 25]

## Komentar

**Vremenski opseg za lek je na ovoj konferenciji optimistično procenjen na najmanje deset godina. HIV je lukava zagonetka: virus je veoma otporan a opseg imunoloških reakcija je kompleksan. Ipak, ova napredovanja u nekoliko ključnih i međusobno povezanih oblasti predstavljaju napredak od krucijalnog značaja.**

**Nekoliko mreža ohrabruje kolaborativna istraživanja kako bismo bili u stanju da uporedimo i procenimo različite pristupe. [26, 27]**

**Brojni preparati koji su već licencirani se već razmatraju po pitanju njihovog potencijala za prevazilaženje latentnosti. Ovi preparati obuhvataju prostratin, lonomicin, tapsigargin (inhibitor kalcijumove pumpe), PMA, typhostin-A (ne-selektivni typhosin-fosfat inhibitor), CD3/CD8 antitela za TCR signaliziranje, PLA, toll-like receptor 7 (TLR7 uključujući GS-9620) i agoniste protein kinaze-C (PKC). Nekoliko kompanija uključujući Gilead i Merck već obavljaju skrining i identifikovali su ostale potencijalne HDAC inhibitore.**

**Učešće informisane zajednice u vidu partnera u ovom istraživanju je posebno važno s obzirom na etičke obzire volontera u studijama. Ukoliko se otkrije da mehanizam leči HIV na široj osnovi, to ipak i dalje može značiti uspešnost samo kod nekih pacijenata.**

**Sa trenutnim tretmanom koji je u stanju da skoro normalizuje očekivani životni vek, lek predstavlja veoma visoku prepreku koju treba preskočiti. Neka istraživanja će obuhvatiti i moljenje osoba u stabilnim tretmanima da prekinu terapiju a neke od intervencija će imati potencijalno veću toksičnost od njihove trenutne ART. Makar što se tiče bliske budućnosti, potencijalni rizici u ovim inicijalnim studijama će verovatno nadmašiti bilo kakve lične koristi.**

**Rani tretman tokom primarne infekcije može staviti neke osobe u situaciju preferiranu za učešće u delovima strategije lečenja HIV-a, a neke osobe sa rano postavljenom dijagnozom mogu prihvatiti ovu odluku. Zbog toga što je latentni potencijal niži kod takvih pacijenata, oni koji su započeli sa ART tokom akutne faze HIV infekcije mogu biti najbolji kandidati za pilot studije koje imaju za cilj eradikaciju HIV-a.**

#### Reference:

Ukoliko drugačije nije naznačeno sve reference su iz Programa i abstrakta za 19-u Konferenciju o retrovirusima i oportunističkim infekcijama (CROI), održanoj u trećem mesecu 2012. godine, u Sijetlu, SAD.

1. Fauci A. A Fauci. The HIV/AIDS research agenda: a view from NIAID. 17th CROI 2010, 16-19 February 2010, San Francisco. Plenary session 5. February 16, 2010.

[http://retroconference.org/2010/data/files/webcast\\_2010.htm](http://retroconference.org/2010/data/files/webcast_2010.htm)

2. International AIDS Society (IAS). Towards a cure: global scientific strategy. February 2011.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=370>

3. International AIDS Society (IAS). Towards a cure: global scientific strategy. Washington meeting 2012.

<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=349>

4. Treatment Action Group. Report: HIV cure-related clinical research workshop, October 2011.

<http://www.treatmentactiongroup.org/cure/2011-workshop-report>

5. ATAC Cure Research Workshop. 4 March 2012. 6. Mellors J. HIV Reservoirs and Cure Research. Workshop: Program Committee Workshop for New Investigators and Trainees (Part 2) Monday 5 March 2012 11:00 AM, Seattle.

<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>

7. Planelles V. Models for the Study of Latency. Workshop: Frontiers in Laboratory Science Workshop. Monday 5 March 2012 2:30 PM, Seattle.

<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>

8. Hutter G et al. Treatment of HIV-1 infection by allogeneic CCR5-D32/D32 stem cell transplantation: a promising approach. Poster abstract 719.

<http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/31704.htm>

9. Cillo A et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related lymphoma. Oral abstract 154.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42793.htm>

10. Allogeneic Transplant in HIV Patients (BMT CTN 0903)

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01410344>

11. Margolis D et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on ART. Oral late breaker 157LB.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45315.htm>

12. Rasmussen T et al. The histone deacetylase inhibitor (HDACi) panobinostat (LBH589) stimulates HIV-1 expression more potently than other HDACi in clinical use and disrupts HIV latency at clinically achievable concentrations. Poster abstract 370.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43423.htm>

13. Shan et al. Elimination of the latent reservoir for HIV-1 requires induction of cytolytic T lymphocyte responses. Oral abstract 153.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43184.htm>

14. Chun T-W et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. AIDS 2010; 24 (18): p 2803–2808 (27 November).

[http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/11270/Rebound\\_of\\_plasma\\_viremia\\_following\\_cessation\\_of.6.aspx](http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/11270/Rebound_of_plasma_viremia_following_cessation_of.6.aspx)

15. Saez-Cirion A et al. Long-term HIV-1 Control after interruption of a treatment initiated at the time of primary infection is associated to low cell-associated HIV DNA levels: ANRS VISCONTI Study. Poster abstract 515.

<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41477.htm>

16. Salgado M et al. 357 Title: Prolonged Control of Replication-competent Dual-tropic HIV-1 following Cessation of HAART. Poster abstract 357.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43398.htm>

17. Lafeuillade A et al. Long-term control of HIV reservoir after a 2-year ART course at acute infection. Poster abstract 358. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43198.htm> <http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/358.pdf> (PDF)

18. Margolick J et al. 356 Effect of randomized HAART on viral suppression off therapy in patients with acute/early HIV infection. Poster abstract 356.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45103.htm>

<http://www.retroconference.org/2012b/PDFs/356.pdf> (PDF)

19. Fidler S et al. The effect of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection: final results from an international randomised controlled trial; SPARTAC. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 17-20 July 2011. Rome, Italy. Oral abstract WELBX06. See:

<http://i-base.info/htb-south/1528/>

20. Buzon M et al. Treatment of early HIV infection reduces viral reservoir to levels found in elite controllers. Oral abstract 151.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44634.htm>

21. Perelson et al. Immediate antiviral therapy restricts resting CD4+ infection but does not accelerate the decay of latent infection. Oral abstract 152.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43222.htm>

22. Tebas et al. Induction of acquired CCR5 deficiency with zinc finger nuclease-modified autologous CD4 T cells (SB-728-T) correlates with increases in CD4 count and effects on viral load in HIV-infected subjects. Oral abstract 155. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43132.htm>

23. Mexas A et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV DNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Poster abstract 374.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44147.htm>

24. Papasavvas E et al. Immune Correlates of Sustained IFN-alpha-mediated Suppression of HIV Replication: Association with IFN-alpha-mediated Signaling and Increased NK Cell Responses. Oral abstract 93.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43948.htm>

25. Azzon L et al. Pegylated interferon-alpha 2A monotherapy induces durable suppression of HIV-1 replication and decreased HIV DNA integration following ART interruption. Poster abstract 631.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43413.htm>

26. Collaboratory of AIDS Researchers for Eradication (CARE) and the Delaney AIDS Research Enterprise (DARE).

<https://www.delaneycare.org/>

27. Defeat HIV – The Delaney Cell and Genome Engineering Initiative, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington, Seattle.

<http://defeathiv.org>

## Quad fiksna doza kombinacije integraze: III faza studije - 48 tjedan

### Simon Collins, HIV i-Base

Fiksna doza, jedna tableta, formulacija 4 lijeka elvitegravir/cobicistat/tenofovir/FTC, razvijena pod imenom Quad, najbliža je regulatornom odobrenju (Quad je odobren krajem 9. mjeseca 2012. godine od FDA (opaska urednika)).

Na međunarodnoj konferenciji CROI prikazani su rezultati iz dvije randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije faze 3. Jedna studija uspoređuje Quad s kombinacijom Atriple (efavirenz/tenofovir/FTC) koja je bila u obliku predavanja dok druga uspoređuje Quad s kombinacijom atazanavir/ritonavir plus tenofovir/FTC koja je bila u obliku postera. [1, 2]

Primarni cilj obiju studija bila je proporcija bolesnika s nedetektabilnom viremijom (<50 kopija/mL) u 48 tjednu s analizom namjere liječenja, s neinferiornošću definiranom nižom marginom od -12% i koja je uključivala satisfakciju bolesnika po osnovi viremije iznad i ispod 100.000 kopija/mL. Virološka efikasnost je bila oko 90%, podnošljivost je bila dobra a prekid terapije osobito nizak u svim studijama dok je Quad bio neinferioran usporedivši ga s kombinacijama drugih lijekova u obje studije.

Studija 236-0102 usporedila je Quad s Atriplom te uključila 700 bolesnika koji su terapijski naivni (nikad nisu uzimali terapiju za HIV) u Sjedinjenim Državama, Porto Riku a rezultate je prikazao Paul Sax iz Brigham and Women's Hospital u Bostonu. [1]

Osnovna obilježja su uključivala: prosječna dob od 38 godina te niska srednja viremija (31.000 kopija/mL) iako je trećina uključenih krenula s >100.000 kopija/mL. Prosječan broj CD4 je bio ispod 400 stanica/mm<sup>3</sup> s 12% bolesnika koji su startali s ispod 200, 32% njih je startalo zajedno od 200 do 350 i 350 do 500, te 23% njih startalo je s više od 500 stanica/mm<sup>3</sup> (postoci su za Quad ali su slični i Atripli). Studija je uključila većinom muškarce (88%) s 61% bjelaca, 31% afroamerikanaca i 8% ostalih. Manje od 5% sudionika u obje grupe imala je ili HBV ili HCV koinfekciju.

Prekid terapije prije 48 tjedna bio je sličan, u 11% naprema 13% kod Quada naprema Atripli zbog gotovo identičnih razloga.

Viremija je suspendirana do nemjerljivosti u 88% naspram 84% bolesnika (razlika +3.6%, 95%CI -1.6 to +8.8) što

dokazuje kriterij neinferiornosti, s 7% bolesnika u svakoj grupi koji su imali virološki neuspjeh te 5% naspram 9% kojima su nedostajali podaci (sve Quad vs. Atripla). Odgovori po podgrupama (viremija, CD4, rasa, spol, godine i nivo adherencije) nisu bili značajno različiti ali su rasli u korist Quada. CD4 povećanje bilo je u korist Quad grupe s +239 vs. +206 stanica/mm<sup>3</sup> (p=0.009).

Otprilike polovica bolesnika u svakoj grupi nije uspjelo zbog mutacija povezanih s rezistencijom ili na inhibitore integraze (uglavnom E92Q) ili na NNRTI (uglavnom K103N) u 8/14 vs. 8/17.

Većina nuspojava prijavljena je kao blage (1 stupanj) s statistički značajnim razlikama uključujući više mučnine u Quad grupi (21% vs. 14%) i više abnormalnih snova (15% vs. 27%), nesаница (9% vs. 14%), vrtoglavice (7 vs. 14%) te osip (6% vs. 12%) u Atripla grupi.

Prekidi povezani s nuspojavama dogodili su se zbog osipa (0 vs. 1.4%), bubrenih abnormalnosti (1.4% vs. 0), depresije (0.3% vs. 0.9%), abnormalnih snova (0 vs. 0.6%) u Quad grupi naspram Atripla grupe odnosno s 3% u svakoj grupi prekid terapije zbog zamora i paranoje.

Najčešće laboratorijske abnormalnosti 3 ili 4 stupnja pojavile su se u više od 5 bolesnika u svakoj grupi koje su bile uglavnom slične i generalno niske uključujući kreatinin kinaze (5% vs 11%), AST (2% vs 3%), ALT (1% vs 3%), GGT (2% vs 5%), neutrofilu (2% vs 3%), amilazu (2% svaka grupa) i haematurija (2% vs 1%), sve u Quad naspram Atripla grupi.

Serum kreatinina povećao se za otprilike 0.1-0.2 mg/dL do drugog tjedna u Quad grupi što se održalo do 48 tjedna uspoređujući s nikakvim promjenama kod Atriple (p<0.001).

Povećanje dijete je totalni kolesterol, LDL i HDL kolesterol učinilo značajno većim u Atripla grupi uspoređujući s Quad grupom, ali nije bilo nikakve razlike među grupama u klinički značajnijem omjeru TC:HDL ili u trigliceridima (+ 7 mg/dL u svakoj grupi).

Druga Quad studija, nazvana 236-0103, uspoređuje Quad s atazanavir/ritonavir plus tenofovir/FTC (Truvada). Uključila je 708 tretmansi naivnih bolesnika a rezultati su prezentirani od strane Edwina DeJesusa u obliku postera.[2] Bazične karakteristike bile su uvelike slične 236-0102 studiji: prosječna dob 38 godina, 90% muškarci, 74% bijelci. CD4, viremija te hepatitis koinfekcija bile su također slične s 40% bolesnika koji su imali viremiju  $\geq 100,000$  kopija/mL. Kriteriji nezadovoljavanja u toj studiji uključuju eGFR < 70 mL/min.

Virološka efikasnost (<50 copies/mL) je u 48 tjednu bila 92% vs 88% (razlika +3.5%, 95%CI -1.0% to +8.0%) u korist Quada, koja susreće kriterij neinferiornosti. U bolesnika s bazičnom viremijom  $\geq 100,000$  kopija/mL, stopa odgovora bila je 85% vs 82% (NS). Virološki neuspjeh bio je 5%, u obje grupe. Srednja vrijednost CD4 povećanja bila je slična s + 207 vs 211 stanica/mm<sup>3</sup> a prekid terapije zbog nuspojava bio je 4% vs 5% (oba u Quad vs atazanavir/r grupama).

Nuspojave su se pojavile u  $\geq 5\%$  bolesnika, bile su slične u obje grupe, osim povišenih vrijednosti bilirubina koje su bile značajno više u atazanavir/ritonavir grupi. Prekid terapije uslijedio je zbog proljeva (4% vs 5%), povišene tjelesne temperature (1% vs <1%), mučnine (1% vs 0), povraćanja i umora (svaki <1% vs 1%) te žutice, vrtoglavice, očnog ikterusa te erupcije lijeka (svaka 0 vs <1%). Najfrekventnije laboratorijske abnormalnosti 3 i 4 stupnja pojavile su se u najmanje 2% u obje grupe, bile su vrlo slične uključujući kreatinin kinazu (6% vs 7%), hematuriju (4% vs 2%), AST (2% vs 3%), ALT (2% vs 2%), amilazu (2% svaka grupa) te povećani bilirubin (1% vs 58%), sve u Quad vs atazanavir/ritonavir grupama. Serum kreatinina povećao se za otprilike 0.08 mg/dL do drugog tjedna u Quad grupi što je bilo 0.12 mg/dL u 48 tjednu uspoređujući 0.05 s atazanavir/ritonavir (p<0.001). Srednja promjena u CLCr od osnovnog pravca bila je -12.7 mL/min u Quad i -9.5 mL/min (p <0.001). Povećanje lipida bilo je slični za TC, LDL i HDL kolesterol (svi p=NS) ali trigliceridi su porasli manje u Quad grupi (+5 vs +23 mg/dL, p=0.006).

Srednja promjena u mineralnoj gustoći kostiju bila je slična u svakoj grupi. Promjene kralježnice smanjene su za oko 3% u 24 tjednu te su ostale stabilne, s smanjenjem u 48 tjednu za -2.45% vs -3.48% (p=0.25 za usporedbu između grupa). Smanjenje kod kukova kontinuirano je padalo u objema kombinacijama za oko -1.5 vs -2.0% u 24 tjednu i -2.87 vs 3.59% 48 tjednu (p = 0.12).

U odgovoru na pitanje o kliničkom menadžmentu povišenog seruma kreatinina, u referenci o povećanju u obje Quad studije, Paul Sax je naglasio da statistička analiza podataka sugerira da povećanje od 0.4 mg/dL ili više je bilo "cut-off" za zabrinutost oko moguće renalne tubularne toksičnosti tenofovira.

Kada je upitan da li spareni cistatin C u serumu razlikovao između tenofovir i cobicitat povezanih promjena Sax je rekao da je to mogućnost, ali da može biti utjecano i drugim faktorima povezanim s HIV-om. Pitanje cijene je također postavljeno u kontekstu rezultata koji nisu demonstrirali superiornost, što je možda povezano s veličinom studije.

## Komentar

**Quad je odobren krajem 9. mjeseca 2012. godine od strane FDA.**

## Reference:

1. Sax P et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Quad) has non-inferior efficacy and favorable safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir in treatment-naïve HIV-1+ subjects. 19th CROI, 5–8 March 2012, Seattle. Oral abstract 101.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43143.htm>  
Webcast: State of the “ART” and Drug Resistance (Tuesday 10 am).  
<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>
2. DeJesus et al. Week 48 results of an ongoing global phase 3 study comparing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Quad) with atazanavir/ritonavir plus emtricitabine/tenofovir in treatment-naïve HIV-1+ subjects showing efficacy, safety, and pharmacokinetics. 19th CROI, 5–8 March 2012, Seattle. Poster abstract 627.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43391.htm>

## Prekid tretmana nakon ranog ART-a kod odojčadi

Polly Clayden, HIV i-Base

### U uvodnom usmenom izlaganju, Mark Cotton je predstavio konačne rezultate iz istraživanja “Rana primena antiretrovirusnih lekova kod dece sa HIV-om” (Children with HIV Early Antiretrovirals (CHER)).

Prethodni rezultati iz CHER-a, objavljeni 2007-e, su demonstrirali potrebu za ranim ART-om kod HIV-inficirane odojčadi i uticali su na smernice lečenja širom sveta. Standard zdravstvene nege sada predstavlja univerzalni tretman za odojčad do jedne godine starosti (a prema WHO vodiljama za decu do dve godine starosti) i pokreće se što je ranije moguće.

U studiji, odojčad do 12 nedelja starosti sa CD4 procentom  $\geq 25\%$  su bila slučajno odabrana za primanje odložene ART (ART-Def), hitne ART koja se prekida nakon 40 nedelja (ART-40W) ili hitne ART koja se prekida nakon 96 nedelja (ART-96W). Preporuka da se prekine primena ART-Def i da se kod sve dece započne ART je bila doneta od strane DSMB juna 2007-e, pošto je početak primene ART odmah nakon rođenja smanjivao pojavu smrtnih ishoda za 75%. Sva deca su primila tretman koji sadrži lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 3TC + AZT.

Početak tretmana u slučaju sa odloženom primenom i re-inicijacija u druga dva slučaja su bili u skladu sa prethodnom WHO smernicom za granični prag CD4 procenta  $<25\%$  kod odojčadi i  $<20\%$  nakon perioda dojenja ili sa napredovanjem kliničke bolesti. Primarna krajnja tačka je bio smrtni ishod ili napredovanje do CDC ozbiljne B ili CDC C bolesti. Sve analize su bile tipa namera-tretmana (intent-to-treat) i koristile su vreme-do-događaja metode.

Ukupno 377 odojčadi je obuhvaćeno u CHER između 2005-e i 2007-e. Njihova prosečna starost bila je 7.4 nedelja sa CD4 procentom od 35% na početku a njih 341

(91%) je kompletiralo studiju. Prosečno vreme praćenja bolesti je iznosilo 249 nedelja (4.8 godina) a maksimum je bio 309 nedelja (5.9 godina). Ukupni udeo vremena naknadnog praćenja bolesti na ART-u u tri slučaja studije je iznosio 81%, 70% i 69% za ART-Def, ART-40W i ART-96W respektivno.

Aproksimativno 75% u okviru ART-40W i 65% u okviru ART-96W slučaja je ponovo počelo sa tretmanom do 240-e nedelje. Prosečno vreme do početka ART kod ART-Def je iznosilo 20 (IQR 16-25) nedelja a do početka ART nakon prekida u ART-40W i ART-96W je iznosilo 33 (IQR 26-45) i 70 (IQR 35- 109) nedelja, respektivno. Razlika između dva odložena slučaja je iznosila 37 (95% CI -11 do 85) nedelja,  $p=0.13$ . Do kraja istraživanja samo 7 dece je prešlo na drugi nivo antiretroviralne terapije.

Kada su istraživači usmerili pažnju na ukupne primarne krajnje tačke u studiji otkrili su 39 (25%) u okviru ART-Def, 31 (25%) u okviru ART-40W i 25 (20%) u okviru ART 96-W. Ovo je uglavnom bio slučaj usled najmanje dvostrukog broja smrtnih ishoda u ART-Def slučaju u odnosu na druga dva slučaja: 22 (18%), 11 (9%) i 9 (7%) u okviru ART-Def, ART-40W i ART-96W respektivno. Dr Cotton je primetio da nije bilo slučajeva toksičnosti koja ograničava režim.

Vreme do primarnog ishoda u poređenju sa ART-Def, je pokazalo 23% manjeg broja slučajeva u ART-40W, 42% manjeg broja u ART-96W i 35% manja u ova dva slučaja zajedno. Odnosi rizika (HR) u odnosu na ART-Def su iznosili: za ART-40W, 0.73 (95% CI 0.46-1.17),  $p=0.19$ ; za ART-96W, 0.58 (95% CI 0.35-0.96),  $p=0.05$  a za ART-40W/ ART-96W 0.65 (0.43 – 0.98),  $p=0.04$ .

Napredovanje bolesti do CDC B ili C ili smrtnog ishoda je takođe smanjeno za 50% i 60% respektivno. HR u odnosu na ART-Def su iznosili: za ART-40W, 0.5 (95%

CI 0.3-0.8),  $p=0.005$  a za ART-96W and 0.4 (95% CI 0.3-0.7),  $p=0.0003$ . Bilo je 43, 27 i 18 pojava bolesti u okviru ART-Def, ART-40W i ART-96 slučajeva, respektivno. Za encefalopatiju je bilo 9, 5 i 2 pojave bolesti.

Kada su istraživači uporedili ART-40W i ART-96 slučaj – uključujući 34 dodatne dece obuhvaćene nakon prekida ART-Def slučaja ( $n=143$  u svakom od slučajeva) – otkrili su da nije bilo razlike između ova dva slučaja po pitanju vremena do primarnog ishoda, HR 0.84 (95% CI 0.51 – 1.4),  $p=0.49$ . Većina smrtnih ishoda u oba slučaja se dogodila rano, tokom inicijalnog perioda ART-a.

Na kraju istraživanja 30 (25%) dece u okviru ART-40W i 46 (33%) u okviru ART-96W nikada nije započelo neprekidnu ART a CD4 procenat je imao prosečnu vrednost od aproksimativno 30% u oba slučaja.

Dr Cotton je zaključio da tretman tokom ranog perioda infantilnosti štiti od HIV-povezanog visokog mortaliteta i morbiditeta a izgleda da je prekid ART-a nakon perioda infantilnosti bezbedan. Ali i dalje postoji potreba za dodatnom analizom virološke supresije i resistencije kao i imunološkog odgovora na ponovno pokretanje i prekidanje tretmana.

## Komentar

**Prekidanje tretmana kod odojčadi koja primaju ART tokom akutne infekcije se pokazalo bezbednim u okviru CHER. Ipak, Andy Prendegast je doveo u pitanje vrednost kratkog prekida tretmana pre njegovog ponovnog početka (33 i 70 nedelja nakon 48 i 96 nedelja rane primene ART, respektivno), u svom odličnom pregledu koji istražuje „kontroverze i posledice ranog početka primene“ ART-a kod odojčadi. [2]**

**Rezultati suprotni onima iz CHER su prijavljeni u okviru Studije optimiziranja pedijatrijske HIV-1 terapije 03 (OPH03) – randomizirani test kontinuiranog naspram prekidanog tretmana kod odojčadi sa CD4 > 25%, nakon najmanje 24 meseci ART-a i sa ponovnim početkom tretmana ukoliko CD4 padne do 25% - što je zaustavljano putem DSMB zbog visokog udela dece koja su ponovo počinjala tretman za tri meseca. [3] U ovoj studiji, 42 slučajno izabrane dece (po 21 u svakom od slučaja) i 18/21 u slučaju sa prekidom (86%) je ponovo počelo sa tretmanom, i to velika većina (14/21) pre isteka perioda od 3 meseca. Deca u OPH03 su se razlikovala od onih u CHER po tome što su bila podvrgnuta tretmanu ART u proseku sa 5 meseci starosti uz niži CD4 procenat pre primene ART-a. Međutim, iako je niži CD4 procenat pri randomizaciji predviđao početak tretmana nakon manje od 3 meseca starosti ( $p=0.04$  u odnosu na > 6 meseci) ni uzrast pri ART niti CD4 pre ART-a nisu to predviđali (za oba je važno  $p=0.7$ ).**

**Dr Prendegast je postavio pitanje da li je jedna ili dve godine ranog tretmana dovoljno i naglasio je da nije postojalo poređenje sa ranim neprekidnim ART-om.**

**Naglašavajući kontroverze, jedan od govornika je izjavio da je bio „šokiran“ da su prekidi tretmana čak bili i razmatrani kod dece i ukazao na to da takvi pristupi pripadaju periodu „mračnog srednjeg veka“.**

### Reference:

1. Cotton M et al. Early ART followed by interruption is safe and is associated with better outcomes than deferred ART in HIV+ infants: final results from the 6-Year randomised CHER trial, South Africa. 19th CROI, 5–8 March 2012, Seattle. Oral abstract 28LB. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45459.htm>
2. Prendegast A. ART for the HIV+ infant: controversies and consequences of early initiation. Symposium abstract. 113. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45282.htm>
3. Wamalwa D et al. Treatment interruption in infants following 24 months of empiric ART: Kenya. Oral abstract 27. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43855.htm>

## Upotreba Darunavir-a tokom trudnoće

Polly Clayden

**Smernice zasnovane na dokazima za upotrebu proteaze inhibitora (PI) u trudnoći su oskudne, posebno za novije lekove. Tri postera u CROI-u 2012. pokazali**

**su rezultate iz studija koje su ispitivale bezbednost, efikasnost i farmakokinetiku (PK) durnavir-a/ritonavir-a (DRV/r) kod trudnica.**

Prospektivna, multicentralna studija vršena u Parizu od strane *Eve Courbon* i kolega uključivala je 33 HIV pozitivnih trudnica koje su bile podvrgnute režimu DRV/r. Žene su u proseku bile starosti od 35 godina sa prosečnim nivoom CD4 od 440 ćelija/mm<sup>3</sup>. Skoro trećina (n=12) je bila inficirana ili virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV), i većina je (n=27) bila podvrgnuta lečenju.

Njihovi osnovni režimi bili su: 2 NRTI (n=25), 2NRTI+raltegravir (RAL) (n=3), 2NRTI+enfuvirtid (T-20) (n=2), 3 NRTI (n=2). Neki su primali 800/100 mg DRV/r jednom dnevno (n=11) a drugi 600/100 mg dva puta dnevno (n=17). Da bi se postigla veća izloženost DRV/r-u, mali broj je prešao sa uzimanja tretmana jednom dnevno na dva puta dnevno u drugom (n=1) i trećem tromesečju (n=3).

Od 33 trudnica, bilo je 26 živo rođenih (od kojih je 4 prevremeno), 1 selektivni abortus i 1 intrauterina smrt. Ostatak žena bilo je trudno i dalje tokom analiza.

Istraživači su prijavljivali DRV kroz koncentracije u plazmi od: 1973 ng/mL (1533-3118 ng/mL, n=6) u prvom tromesečju, 1485 ng/mL (961-2240, n=12) u drugom tromesečju, 1575 ng/mL (625-2181, n=25) u trećem tromesečju, 1702 ng/mL (486-2426, n=18) pri porođaju. Sve žene osim jedne (za koju se veruje da nije poštovala uputstva), imale su prosečnu koncentraciju u plazmi veću od DRV 10 omotanog sa EC50 za rezistentni HIV (oko 550 ng/mL) bilo da su primale tretman jednom ili dva puta dnevno.

Prosečni odnos koncentracije DRV-a između krvne veze i majke bio je 0.18 (IWR 0.10 do 0.24, n=8). Redukcija koncentracije DRV-a u plazmi bila je -25% između prvog i drugog tromesečja i -20% između prvog i trećeg tromesečja za žene koje su ostale na istoj dozi DRV/r.

Pri porođaju, 4/8 i 13/18 žena primalo je DRV/r jednom i dva puta dnevno respektivno i imale su viralni sadržaj <50 kopija/mL (6/8 i 18/18 bilo je <400 kopijama/mL). Sve bebe za koje su podaci bili dostupni (19/19) bile su HIV negativne.

Druga studija, koju je sproveo Carman Zorrilla i istraživači u Porto Riku i SAD-u u korist proizvođača, vršila je procenu PK ukupnog i nevezanog (DRV-a) kod trudnica koje su primale 600/100 mg DRV/r sadržaj dva puta dnevno. Ova multicentralna faza 3b studije uključivala je žene u drugom tromesečju i koncentracija u plazmi je merena pre doziranja i 1, 2, 3, 4, 6, 9, i 12 sati nakon uzimanja doze i u drugom i u trećem tromesečju i onda opet 6-12 nedelja nakon porođaja.

Ukupne koncentracije DRV-a i ritonavira (RTV-a) u plazmi merene su upotrebom HPLC-MS/Ms sa manjom granicom kvantifikacije 5.00 ng/mL i za DRV i za RTV. Istraživači su merili nevezani DRV obezbeđivanjem uzoraka plazme sa 14C DRV i odvajanjem ukupnog i nevezanog DRV-a upotrebom ultrafiltracije. Ukupni i nevezani 14C DRV je meren upotrebom tečnog scintilacionog brojača.

Studija je uključivala 16 žena prosečne starosti od 24 godine i nivoom CD4 od 421 ćelija/mm<sup>3</sup>. Od ovih, 11 je imalo PK podatke pogodne za procenu.

Istraživači su zaključili da je ukupni DRV C<sub>max</sub> bio 28% i 19% manji tokom drugog i trećeg tromesečja, respektivno, u poređenju sa periodom posle porođaja; ali ukupan DRV C<sub>min</sub> se povećao respektivno za 43% i 86% u poređenju sa periodom nakon porođaja. AUC<sub>12h</sub> je bio 24% i 17% manji u drugom i trećem tromesečju u poređenju sa periodom posle porođaja.

Slobodni deo DRV-a je bio malo veći u poređenju sa periodom posle porođaja za oba tromesečja. Ovo znači da je razlika kod nevezanog C<sub>max</sub>-a i AUC<sub>12h</sub> bila manja nego za ukupni DRV.

Istraživači smatraju da izloženost leku DRV-a u trudnoći kod preminulih može biti delimično zamenjena ovim povećanim udelom slobodnog leka jer su koncentracije albumin-a i a1-kiselog glikoproteina (AAG) umanjene za 22% do 29% tokom trudnoće. Nevezani DRV je bio >EC50 (27.5 ng/mL) za sve žene rezistentne na inhibitore HIV proteaze.

Ukupni C<sub>max</sub> za RTV je bio 34% i 37% manji; ukupni C<sub>min</sub> je bio 8% i 22% veći i AUC<sub>12h</sub> je bio 28% i 33% manji, respektivno za drugo i treće tromesečje u odnosu na postporođajni period.

Kako su koncentracije nevezanog DRV-a bile relativno nepromenjene tokom trudnoće i nakon porođaja, istraživači smatraju da prilagođavanje doze nije potrebno sa dozom od 600/100 mg dva puta dnevno.

Generalno se viralna koncentracija kod žena smanjila tokom vremena, sa 90% <50 ćelija/mm<sup>3</sup> u trećem tromesečju (100% <400 ćelija/mm<sup>3</sup>). Istraživači prijavljuju jedan ozbiljan neželjeni događaj (povećanu transaminazu). Od 12 novorođenčadi, 4 je rođeno prevremeno i sva su bila HIV negativna prema standardnom PCR testiranju.

Ovo ispitivanje u toku će takođe proceniti efekat trudnoće na DRV/r 800/100 mg jednom dnevno, etravirin i rilpivirin PK.

Treći poster je pokazivao podatke iz PANNA-a Evropske mreže utvrđene za ispitivanje PK novih ARV lekova tokom trudnoće. Angela Colbers i kolege su ispitivali izloženost DRV-u u trećem tromesečju, izloženost atazanaviru (ATV) i RTV-u korišćenom kao pojačivaču.

U ovoj fazi 4 ispitivanih žena je primalo DRV/r 600 mg/100 mg dva puta dnevno ili 800 mg/100 mg jednom dnevno, ili ATV/r 300 mg/100 mg jednom dnevno tokom trudnoće. Koncentracije u plazmi merene su pre doziranja i 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 časa u trećem tromesečju i najmanje 2 nedelje nakon porođaja. Tamo gde je moguće uziman je uzorak iz pupčane vrpce i odgovarajući uzorak krvi majke pri porođaju. Koncentracije u plazmi određene su upotrebom potvrđene UPLC metode.

Žene su bile u proseku 33.5 godina stare. Njihovi osnovni režimi bili su: TDF+3TC (n=12), AZT+3TC (n=4), ABC+3TC (n=3), AZT+3TC+TDF (n=3) i jedna žena je



primala DRV/r monoterapiju.

Podaci su bili dostupni za 6 žena koje su primale DRV/r 800/100 mg jednom dnevno (3 nisu imale koncentracije nakon porođaja) i 3 koje su primale 600/100 mg dva puta dnevno. Za ATV/r 300/100 mg jednom dnevno, podaci su bili dostupni za 13 žena. Uzorci pupčane vrpce i krvi majke dostupni su za 5 žena koje su primale DRV/r i 7 ATV/r.

Ova studija je zaključila da je izloženost (AUC<sub>tau</sub>) tokom trudnoće DRV-u, ATV-u i RTV-u bila smanjena za respektivno 36%, 33% i 53% u poređenju sa postporođajnim periodom. Istraživači smatraju da povećani obim distribucije ili smanjena apsorpcija objašnjavaju ovu po-

javu. Dodaju da je povećana eliminacija malo verovatno razlog za ovu pojavu, jer je polu-vreme slično tokom i nakon trudnoće.

Ističu da prateća upotreba tenofovira (korišćenog kod 14 pacijenata) ne utiče na izloženost DRV-u ili ATV-u.

U ovoj studiji 2/9 žena koje su primale DRV imalo je koncentraciju ispod ciljane koncentracije u trećem tromesečju.

Odnos koncentracije u pupčanoj vrpce/krvu majke kretao se od 0.11-0.67 (n=7) i bio je <0.76 za DRV (n=5).

Sva deca su bila HIV negativna i nisu prijavljeni defekti pri rođenju.

## Komentar

**Podaci iz ovih studija predlažu da doziranje dva puta dnevno darunavir-om od 600 mg/ ritonavir-om 100 mg omogućava adekvatnu izloženost leku tokom trudnoće.**

**Međutim, podaci iz PANNA studije za mali uzorak žena koje su jednom dnevno uzimale darunavir 800 mg/ ritonavir 100 mg i podaci Capparelli-a predstavljani su na pedijatrijskoj radionici u Rimu prošle godine pokazuju mnogo manju koncentraciju, koja je u nekim slučajevima ispod preporučene za postizanje viralne supresije.**

**Dok ne bude dostupno više podataka treba prepisivati darunavir dva puta dnevno u standardnoj dozi i treba koristiti TDM za praćenje upotrebe darunavir-a jednom dnevno tokom trudnoće.**

## Reference:

1. Courbon E et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetic of darunavir/ritonavir-containing regimen in pregnant HIV+ women. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 - 8 March, Seattle. Poster abstract 1011.
2. Zorrilla C et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in HIV-1+ pregnant women. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 - 8 March, Seattle. Poster abstract 1012.
3. Colbers A et al. A comparison of the pharmacokinetics of darunavir, atazanavir, and ritonavir during pregnancy and post-partum. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5 - 8 March, Seattle. Poster abstract 1013.
4. Capparelli E et al. Pharmacokinetics of Darunavir Once or Twice Daily During and After Pregnancy. 3rd International Workshop on HIV Pediatrics. 15-16 July, 2011. Rome, Italy. Poster abstract P\_72.
5. HTB. Pharmacokinetics of darunavir and fosamprenavir in pregnancy <http://i-base.info/htb/15489>

## PrEP: PK modeliranje svakodnevnog korišćenja TDF/FTC (Truvada) pruža skoro 100% zaštitu od HIV infekcije

Simon Collins, HIV i-Base

### Uvod

**Novo istraživanje predstavljeno na CROI je ukazalo na to da bi zaštita od HIV-a mogla biti blizu 100% svakodnevnom primjenom TDF/FTC (Truvada), i to bi trebalo da promijeni raniju rezervisanost po pitanju PrEP kao intervencije. [1]**

U nekim studijama, svakodnevna primjena Truvade je

dramatično smanjila pojavu HIV infekcije, posebno kod visoko-rizičnih pojedinaca, (za 42% kod MSM u iPrEX studiji) ali je u ostalim studijama dovela do konfliktnih rezultata (napominjemo FEM-PrEP studiju kod heteroseksualnih afričkih žena).

Sve studije su se pokazale komplikovanim za interpre-

tiranje zbog visokih stopa samo-prijavljene adherencije ali vjerovatno veoma niskih stopa stvarne adherencije demonstrirane u PK pod-studijama koje su otkrile niske nivoe tenofovira i FTC-a ujedno i u aktivnom i u placebo dijelu studije. Projektovana efikasnost PrEP se dramatično povećala kada su PK rezultati uzeti u obzir (do 92% kod iPrEX). [2]

Ova dokazana zaštita bi potencijalno mogla povećati adherenciju u stvarnom životu u odnosu na onu viđenu u ranijim studijama. Ukoliko neko zna da će biti zaštićen a ne da je samo učesnik u placebo-kontrolisanom testiranju, i da je ova zaštita tako efektivna da može eliminisati rizik od dobijanja HIV-a, to bi moglo promijeniti obrazac niske upotrebe, čak i kod pacijenata sa manjom adherencijom.

PrEP studije su dodatno zakomplikovane razlikama u farmakokinetičkim svojstvima pojedinačnih lijekova, razlikama u apsorpciji svakog lijeka kod muškog i ženskog genitalnog trakta kao i rektalnog tkiva, i intracelularnoj koncentraciji aktivnih metabolita na obje ove lokacije. Razlike između apsorpcije lijeka kod ljudi i životinja mogu ograničiti stepen mogućeg povezivanja efikasnosti protiv vaginalne i rektalne izloženosti iz studija nad makaki majmunima.

Na CROI novi podaci o modeliranju su pokazali da zaštita koju pruža PrEP može biti čak i veća nego što se to ranije mislilo. Izveštaj da se zaštita približava vrijednosti od 100% predstavlja motiv za nova razmatranja načina na koji bi PrEP mogao biti inkorporiran kao zdravstvena intervencija.

Ostale studije predstavljene na konferenciji su adresirale neke od briga oko toga zbog čega PrEP nije univerzalno pružao zaštitu u nekim drugim studijama.

### **iPrEX: modelirana predikcija 99% zaštite uz svakodnevnu adherenciju**

Peter Anderson i kolege su predstavili usmenu PK anali-

zu intracelularnih koncentracija lijeka u iPrEX studiji i povezali ih sa nivoima adherencije u Strand studiji. [1] Ova grupa je koristila regresioni model za procjenu efikasnosti PrEP na osnovu intracelularnih nivoa tenofovira difosfata (TDF-DP) u održivim PBMC-ovima iz 48 slučajeva uparenih sa 144 neinficiranih kontrolnih slučajeva. Istraživači su zatim ustanovili TDF-DP nivoe dostignute zabeleženom terapijom tokom 2, 4 i 7 dana nedjeljno u odvojenoj PK studiji nad 24 HIV negativna volontera (Strand studija). Konačno, koristili su iPrEX regresione modele iz i-PrEX na podacima iz Strand studije za procjenjivanje PrEP efikasnosti zasnovane na doziranju 2, 4 i 7 dana nedjeljno.

U iPrEX, detektabilni nivoi tenofovira i u plazmi i u ćelijama su se postepeno smanjivali od početka do trenutka infekcije, na samo 8% slučajeva (u trenutku infekcije) u odnosu na aproksimativno 40% neinficiranih subjekata iz kontrolne grupe. U mjesecu koji je prethodio infekcijama ove stope su bile 11% naspram 50% respektivno, ukazujući na to da su se infekcije dogodile tokom perioda niske izloženosti lijeku.

U Strand studiji, doziranje 2, 4 i 7 dana nedjeljno je dovelo do prosječnih (IQR) nivoa (fmol/milion ćelija) TDF-DP od 11 (6-13), 32 (25-39) i 42 (31-47) respektivno. Ovo upoređeno sa nivoima od 11 fmol/M (4-11) u 8% od iPrEX slučajeva sa detektabilnim TDF i 16 fmol/M (9-47) u 44% kontrolnih slučajeva sa detektabilnim nivoima. Svakodnevno doziranje bi moglo biti uzeto u obzir iz nivoa lijekova kod 18% iPrEX kontrola (dok 82% kontrola vjerovatno nije uzimalo svakodnevnu dozu).

Regresiono modeliranje je dobilo i procijenilo EC90 od 16 fmol/M održivih ćelija (95%CI 3-28) sa procjenama osjetljivosti manje od 23 fmol/M dajući procjene za smanjenje rizika od 76% (56-96%), 96% (90->99%) i 99% (96->99%) za doziranje 2, 4 i 7 dana nedjeljno (vidjeti Tabelu 1).

**Tabela 1: Procjene za smanjenje rizika u iPrEX**

Doza/nedjeljno	TDF-DP fmol/M održivih ćelija (95%CI)	Smanjenje rizika (95%CI)
2 /nedjeljno	9 (7 -13)	76% (56-96%)
4 /nedjeljno	30 (23 - 37)	96% (90->99%)
7 /nedjeljno	45 (32 - 59)	99% (96->99%)

### **Komentar**

Ova studija je obuhvatila 615 v-PBMC a 1146 plazma uzoraka je testirano iz 1212 vremenskih tačaka (302 slučajeva, 910 kontrola) ali ograničenja obuhvataju i to da su nivoi lijeka bili samo proksimalni za vreme izloženosti i da uticaj FTC nivoa nije ispitan.

## Intervali pouzdanosti za ciljano IC90 od $\geq 15.6$ fmol/M održivih ćelija (95%CI 3.0 do 28.2) djeluju široki a to bi se trebalo potvrditi u budućim studijama.

### PrEP Partnera: zaštita kod sero-diskordantnih heteroseksualnih parova

Jared Beaten i kolege su predstavili ažurirane rezultate iz randomizirane studije PrEP partnera, randomizirane placebo kontrolisane studije ujedno i TDF/FTC i samo TDF kod 4758 negativnih partnera HIV pozitivnih osoba koji još uvijek nisu bili podvrgnuti ARV terapiji. [3]

Studija je bila obavljena u devet gradskih i ruralnih mesta u Keniji i Ugandi. HIV negativni partneri su mjesečno dolazili radi testiranja na HIV, i savjetovanja o adherenciji i prevenciji a HIV pozitivni partneri su dolazili jednom u tri mjeseca a aproksimativno 20% u svakom dijelu studije je počelo sa ARV tretmanom u skladu sa preporukama iz nacionalnih vodiča.

Placebo dio studije je nastavljen jula 2010-e nakon preporuke od strane studije DSMB a ti preliminarni rezultati su već predstavljani. Učesnici iz placebo dijela studije su zatim slučajnim putem svrstani u jedan od aktivnih dijelova studije a praćenje se nastavlja do decembra 2012-e.

Aproksimativne početne karakteristike za negativnog partnera su obuhvatile: tek nešto više od 60% muškaraca; prosječna starost (IQR) 33 godine (28, 40; sa 11% mlađih od 25 godina). Iako je prosječno trajanje (IQR) partnerskih odnosa iznosilo 7 godina (3, 14) vrijeme od upoznavanja sa HIV-statusom njihovih partnera je iznosilo svega 4-5 mjeseci (0.1, 2.0 godine). Prosječan broj CD4 ćelija pozitivnog partnera je bio skoro 500 ćelija/mm<sup>3</sup> (IQR 375, 660).

Zadržavanje (retencija) studije je bilo veće od 95% sa

prosječnim trajanjem praćenja od 23 mjeseca (IQR 16 - 28, opseg 1-36). Ovo je obuhvatilo više od 7800 osoba-godina praćenja (PYFU) i >99,000 posjeta u okviru studije, sa >95% raspodjele medikamena studije.

Od 96 novih HIV dijagnostikovanih osoba kod negativnih partnera, kod 14 je otkriveno da se nalaze u stanju akutne infekcije na početku putem retrospektivnog PCR testiranja nakon HIV serokonverzije, ostavljajući 82 slučaja sticanja bolesti u primarnoj studiji. Od njih, 17 se pojavilo u TDF delu studije naspram 13 u TDF/FTC dijelu, uz 52 u placebo dijelu studije dajući stope pojave /1000 PYFU (osoba-godina praćenja) od 0.65, 0.50 i 1.99 respektivno. Ovo je dovelo do veoma značajnih stopa zaštite od 67% (95%CI 44-81%) i 75% (95%CI 55-87%) u odnosu na placebo, u TDF i TDF/FTC dijelu studije respektivno (u oba slučaja  $p < 0.0001$ ). Nije bilo značajnih razlika između dva aktivna dijela studije ( $p = 0.23$ ) a oba dijela su odbacila prethodno definisanu nižu efikasnost od -30%.

Iako su 60% negativnih partnera činili muškarci, 45/82 infekcija se desilo kod žena ( $n = 8$  naspram 9 naspram 28; stopa pojave 2.81 kod žena za  $n = 9$ , 4 i 24; stopa pojave kod muškaraca 1.49; za pojedinačan lijek naspram kombinacije lijekova naspram placebo dijela studije, respektivno). Zaštita je zabelježena ujedno i za muškarce i žene uz statističke ne-značajne razlike između razlika u rezultatima uočenih kod muškaraca odnosno žena ( $p = 0.65$  za jedan lijek i  $p = 0.24$  za dvostruku PrEP (vidjeti Tabelu 2.)

**Tabela 2: Efikasnost po polovima**

Efikasnost (95% CI)	p-vrijednost	Interakcija	
<b>TDF</b>			
Žene	71% (37-87)	$p = 0.002$	$p = 0.65$
Muškarci	63% (20-83)	$p = 0.01$	$p = 0.65$
<b>TDF/FTC</b>			
Žene	66% (24-84)	$p = 0.005$	$p = 0.24$
Muškarci	84% (54-94)	$p = 0.001$	$p = 0.24$

Nisu otkrivene nikakve razlike između ozbiljnih nepoželjnih slučajeva između različitih dijelova studije uključujući placebo (7% za svaki dio studije) niti su potvrđene laboratorijske abnormalnosti (svaki dio studije je imao <1% ocjene 2 ili veće povećanje kreatinina, 9% povećanje fosfora). Tokom prvog mjeseca bilo je značajno više slučajeva blage mučnine ili umora u ak-

tivnim djelovima studije ali su u kasnijim tačkama studije postali slični kao i u placebo dijelu studije.

Mada je postojala jedna osoba sa K65R mutacijom uz tenofovir i jedna osoba sa M184V FTC mutacijom među osobama sa potvrđenom akutnom infekcijom na početku studije, nikakve mutacije nisu detektovane u infekcijama iz glavne studije. Kod četiri slučaja rezistentnosti na

NNRTI je zabilježen prijenos rezistentnog virusa.

Oko jedne trećine učesnika je prijavilo više seksualnih partnera (41% muškaraca, 9% žena).

PK rezultati za nivoe lijeka tenofovira u svakom od aktivnih djelova u studiji Partneri u PrEP su predstavljeni u drugoj usmenoj prezentaciji od strane Deborah Donnell. [4]

Ova studija je koristila 29 slučajeva (n=17 za dio studije sa jednim lijekom, n=12 za dio studije sa kombinacijom dva lijeka) i uporedila nivoe lijeka kod 100 neinficiranih osoba iz kontrolne grupe u svakom dijelu studije, koristeći više uzoraka širom studije (u mjesecima 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36). Nivoi lijeka su testirani korišćenjem LCMS sa donjom granicom kvantifikacije od 0.3 ng/mL. Na osnovu ostalih studija tenofovir bi bio detektovan devet dana nakon jedne doze a nivoi tenofovira u ravnomernom stanju usljed dnevnog doziranja bi iznosili >40 ng/mL.

Tenofovir je bio detektovan kod >80% neinficiranih osoba iz kontrolne grupe u odnosu na 56% uzoraka slučajeva i kod samo 31% (6/17) iz dijela studije sa jednim lijekom i 25% (3/12) uzoraka iz dijela studije sa kombinacijom lijekova, pri posjeti radi ispitivanja serokonverzije. Ovim se dobilo relativno smanjenje rizika povezano sa detektabilnim lijekom od 86% (95%CI 57%, 95%; p<0.001) i 90% (95%CI 56%, 98%; p=0.002) u dijelu studije sa jednim lijekom i dijelu sa kombinacijom, respektivno. Samo 4/9 slučajeva infekcije sa detektabilnim lijekom je imalo nivoe > 40 ng/mL konzistentne sa visokom adherencijom.

Obrasci adherencije kod kontrolne grupe su ukazali na to da pacijenti koji se nijesu ili su se slabo pridržavali propisane terapije, nijesu promijenili svoje adherenciju tokom studije. Nasuprot tome, oko 50% pacijenata sa visokom adherencijom je zadržalo isti nivo adherencije tokom studije dok je 25% njih prešlo na nižu adherenciju a 25% se nije uopšte pridržavalo propisane terapije.

Nekoliko drugih analiza je predstavljeno iz studije Partneri u PrEP tokom CROI. One su obuhvatile:

- Izveštaj o skoro 300 trudnoća tokom studije, sa sličnim stopama pojave, u svakom od tri dijela studije i bez bezbjednosnih briga, koji je prijedlagao specifičnu upotrebu za PrEP kod sero-diskordantnih parova koji žele da imaju bebū. [5]
- Detalji o ažuriranju ARV kod 817 pozitivnih pacijenata čiji je broj CD4 ćelija opao tokom studije čineći ih pogodnim za početak tretmana, gdje je samo njih 420 (55%) započelo tretman. Faktori su obuhvatili oklijevanje po pitanju početka, gubitak pacijenata tokom praćenja i nedostupnost tretmana. [6]
- Visoka (>90%) pozitivna prihvaćenost upotrebe PrEP kod negativnih partnera uz niže, ali još uvek visoko (60%) interesovanje kod pozitivnih partnera za rani tretman kao prevenciju. [7]
- Implikacije iz PrEP zaštite na stopu netačnih pozitivnih rezultata iz brzih testova. Od preko 99,000 testova, 266 njih je dalo pozitivan rezultat na dvostruke brze testove.

Od njih, 37% (99/266) je potvrđeno kao zaista pozitivno primjenom ELISA, 58% (155/266) njih je bilo netačno pozitivno, što je takođe utvrđeno primjenom ELISA a kod 4.5% (12/266) se nije moglo tačno utvrditi. Lažni pozitivni rezultati su bili češći u aktivnim djelovima studije 69% (110/159) naspram 45% (45/107) u placebo dijelu studije usljed niže pojave HIV-a. [8]

• Modeliranje faktora za ocjenu rizika radi određivanja karakteristika populacije u cilju otkrivanja efektivne upotrebe PrEP kao intervencije. [9]

### Zašto PrEP nije funkcionisao kod FEM-PrEP

Još jedna usmena prezentacija je predstavila rezultate iz FEM-PrEP studije u kojoj svakodnevno korišćenje TDF/FTC (Truvada) kao PrEP nije bilo efektivno. FEM-PrEP studija, koja je obuhvatila nešto preko 2000 od planiranih 3900 učesnika je okončana aprila 2011-e usljed nedostatka efikasnosti svakodnevne primjene TDF/FTC u odnosu na placebo kod preko 2000 crnih heteroseksualnih žena. DSMB je preporučio prekid studije kada je obavljena tek polovina studije, kada je po 28 infekcija zabilježeno u svakom dijelu studije. Više trudnoća se desilo a sporedni efekti su takođe bili veći u aktivnom dijelu studije.

Konačni rezultati iz studije su predstavljeni na CROI konferenciji od strane *Lut Van Damme* i kolega. [10]

Početne karakteristike su obuhvatile aproksimativno 60% mlađih od 25 godina, 50% sa upotrebom kondoma, 13% je imalo plaćeni seks sa drugim partnerima pored primarnog. Međutim, 70% učesnika je mislilo da su izloženi malom riziku od dobijanja HIV-a, ali je 15% imalo HI-amidiju a 6% gonoreju tokom pregleda. Žene su imale seks prosječno četiri puta nedeljno (prosjeak 3.7, opseg 0-28).

Od 68 infekcija koje su se desile tokom glavne studije, 33 infekcije su se desile u aktivnom dijelu studije (stopa incidencije 4.7/100 osoba-godina) a 35 u placebo grupi (IR, 5.0/100 osoba-godina), sa procijenjenim opsegom (indeksom) opasnosti (HR) za infekciju od 0.94 (95%CI 0.59 do 1.52, p = 0.81). Iako je sedam infekcija odbačeno zbog nedostatka proizvoda na klinici obavljanja studije, analiza senzitivnosti koja je cenzurirala žene za poslednji datum upotrebe proizvoda nije promijenila glavne rezultate (HR 0.82; 95%CI 0.49-1.36, p=0.44).

Tolerabilnost generalno dobra bez slučajeva ocjene 3 ali je obuhvatila više mučnine u aktivnoj grupi.

Bilo je pet slučajeva FTC-povezane rezistentnosti (jedan u placebo dijelu studije) ali bez slučajeva rezistentnosti na TDF.

Kao i kod ostalih PrEP studija, stope adherencije su bile veoma visoke prema samo-prijavljivanju (>95%) i broju pilula (~90%) ali je farmakokinetička analiza u podstudiji slučaj-kontrola ukazala na to da je ovaj nivo u najboljem slučaju bio oko 20-30% u oba dijela studije, gdje je detekcija bila niža kod slučajeva u odnosu na kontrole. Nivoi adherencije ispod 50% u svakom dijelu studije su takođe eliminisali moć ove studije da detektuje stvarni

uticaj u okviru aktivnog dijela studije.

Ono što može biti interesantno, mišljenje od strane Anne Grobler i kolega u izdanju od 13-og marta u vezi sa AIDS-om o izazovima dizajna za buduće studije pre-

vencije, obuhvata i tabelu koja izračunava projektovanu efektivnost otkrivenu za različite nivoe stvarne efikasnosti komparatora i nove intervencije u kombinaciji sa različitim nivoima adherencije. [11]

## Komentar

**Iako je nedostatak zaštite u ovoj studiji pripisan niskoj adherenciji, ovo može biti kompleksnije pitanje pošto je adherencija takođe bila niska u iPrEX. Ovo takođe može obuhvatiti početni rizik učesnika i percepciju rizika, što možda objašnjava razlike uočene u ostalim heteroseksualnim studijama kao što je TDF-2.**

**Takođe mogu postojati implikacije po polovima povezane sa farmakokinetičkom i intermitentnom adherencijom istaknutom u studijama nad makaki majmunima, uključujući i izvještaj u daljem tekstu.**

### **Intermitentni TDF/FTC (Truvada) kod makaki majmuna: PK vaginalnog, cervikalnog i rektalnog tkiva i ćelija**

*Jessica Radzio* i kolege sa CDA u Atlanti su predstavili rezultate iz farmakokinetičke studije kod makaki majmuna. [12]

Ova studija je bila važna za ispitivanje ujedno i tenofovira i FTC u tkivu kao i intracelularnih nivoa. Oba lijeka su dostigla vrhunac – za dva sata u plazmi i za četiri sata u vaginalnom sekretu – a zatim su opala do niskih nivoa za 24 časa. U rektalnom sekretu, nivoi su se povećavali sporije i ravnomernije, dostižući maksimum nakon 24 časa a zatim su ostali na visokim nivoima tokom najmanje još 24 časa.

Ovaj aspekt PK profila kod makaki majmuna je uporediv sa onim uočenim kod žena. Grupa je zatim posmatrala aktivne intracelularne nivoe aktivnih metabolita svakog od lijekova, FTC-TP i TFV-DP.

Nivoi za lijek FTC su bili veoma slični u vaginalnom, cervikalnom, rektalnom i limfoidnom tkivu u poređenju sa ćelijama uz vaginalni:rektalni odnos od 1.04 u ćelijama i 2.10 u tkivu nakon 24 časa. Ovo je bilo slično i za cervikalni:rektalni odnos. Međutim nivoi tenofovira u vaginalnom, cervikalnom i limfoidnom tkivu, kao i u ćelijama su bili dramatično niži, dok su ostali visoki u rektalnom tkivu i ćelijama, sa odnosima koncentracija u vaginalnom:rektalnom tkivu od 0.04 za intrac-

elularne nivoe i 0.02 u tkivu, sa sličnim rezultatima za cervikalno:rektalni odnos (0.04 i 0.03 respektivno).

Grupa je zatim posmatrala da li bi ovi nivoi bili dovoljni za vaginalnu izloženost SIV-u kod šest makakija nakon oralnog doziranja i ponavljala je izloženost niskim dozama svake nedjelje do 18 nedjelja (kroz četiri menstrualna ciklusa) kako bi aproksimirali ljudsku seksualnu izloženost, sa šest makaki kontrolnih slučajeva. TDF/FTC ili placebo je bio dat 24 časa prije ili dva sata nakon izloženosti. Sve kontrolne životinje su se brzo inficirale, uglavnom u prvom menstrualnom ciklusu ali se nijedan aktivni makaki koji je primao TDF/FTC sa prekidima nije inficirao tokom 18 nedelja ukazujući na to da niža PK može biti zaštitna čak i kod PrEP sa prekidima za sprečavanje vaginalnog prijenosa infekcije.

Ova studija je otkrila obrazac odnosa (umjesto apsolutnih koncentracija) ukazujući na to da ovo potvrđuje model makakija za buduće studije. Iako je ova studija posmatrala samo -24 plus +2 sata doziranje za vaginalnu izloženost, rektalne studije nad makakijima su naglasile da je +2 sata doza od suštinske važnosti a zaštita koju pruža doza prije-izloženosti se produžuje od 1 do sedam dana. Međutim, doziranje samo 2 sata nakon izloženosti je bilo povezano sa značajno nižom zaštitom, mada je i ona bila opet veća nego u slučaju kada nije data doza prije-izloženosti.

## Komentar

**Potencijal za skoro 100% zaštite od HIV infekcija uz naizmjenično ili svakodnevno doziranje bi trebao da pokrene pilot programe koji obuhvataju pristup ovoj opciji kod pojedinaca koji su izloženi najvišem riziku za sticanje HIV-a.**

**Za mnoge ljude, rizičnije ponašanje i vulnerabilnost na infekciju može biti povezana sa relativno kratkim periodom života tih osoba. Bilo da ovaj period traje nedjeljama, mjesecima ili nekoliko godina, opcija da se koristi**

**oralna profilaksa kada je mala vjerovatnoća korišćenja ostalih metoda prevencije, može spriječiti komplikacije koje nastaju usljed doživotne infekcije i tretmana.**

**TDF/FTC (Truvada) je već podnijet FDA-u radi odobrenja za upotrebu kao PrEP a odluka se očekuje kasnije tokom ove godine.**

Reference:

1. Anderson P et al. Intracellular tenofovir-DP concentrations associated with PrEP efficacy in MSM from iPrEx. 19th CROI 2012, Seattle. Oral late breaker abstract 31LB.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45431.htm>
2. Grant RM et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. NEJM. 23 November 2010 (10.1056/NEJMoa1011205). Free access:  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011205>
3. Baeten J et al. ARV PrEP for HIV-1 prevention among heterosexual men and women. 19th CROI 2012, Seattle. Oral abstract 29.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43082.htm>
4. Donnell D et al. Tenofovir disoproxil fumarate drug levels indicate PrEP use is strongly correlated with HIV-1 protective effects: Kenya and Uganda. 19th CROI 2012, Seattle. Oral abstract 30.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43156.htm>
5. Mugo N et al. Pregnancy Incidence and birth outcomes among in a clinical trial of PrEP: Uganda and Kenya. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 1060.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43083.htm>
6. Mujugira A et al. Barriers to ART initiation among HIV-1+ individuals: East Africa. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 649.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43075.htm>
7. Heffron R et al. Preferences for and willingness to use ARV-based HIV-1 prevention strategies among HIV-1 serodiscordant couples: Kenya. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 1065.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43127.htm>
8. Ndase P et al. Frequency of false positive HIV rapid tests in a cohort of men and women receiving PrEP—implications for programmatic roll-out: Kenya and Uganda. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 1058.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43085.htm>
9. Kahle E et al. An empiric risk-scoring tool for identifying high-risk heterosexual HIV-1 serodiscordant couples for targeted HIV-1 prevention. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 1102.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43883.htm>
10. Van Damme L et al. The FEM-PrEP trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (Truvada) among African women. 19th CROI 2012, Seattle. Oral late breaker abstract 32LB.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45406.htm>
11. Grobler AC, Abdool Karim SS. AIDS: 13 March 2012 - Volume 26 - Issue 5 - p 529–532.  
[http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/03130/Design\\_challenges\\_facing\\_clinical\\_trials\\_of\\_the.1.aspx](http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/03130/Design_challenges_facing_clinical_trials_of_the.1.aspx)
12. Radzi J et al. Intermittent oral PrEP with Truvada prevents vaginal SHIV transmission in macaques. 19th CROI 2012, Seattle. Poster abstract 1086.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42869.htm>

## Nema nikakve veze između atazanavira i MI ili šloga u D:A:D studiji

**Simon Collins, HIV i-Base**

Ažurirane informacije iz D:A:D kohorte o riziku pojave kardiovaskularnih oboljenja su predstavljene u vidu postera. D:A:D predstavlja veliku kohortu koja obuhvata više od 49,000 HIV pozitivnih osoba iz Evrope, Australije i SAD koje su u posljednje vreme postale dovoljno sposobne da sagledaju veze između bezbednosnih rezultata i pojedinačnih HIV lekova.

Kohorta sada obuhvata 844 slučajeva infarkta miokarda (MI) i 523 šloga, kod preko 300,000 pacijent-godina praćenja (PYFU) a ova godina je donela dovoljno poda-

taka o atazanaviru (>37,000 PYFU) za predstavljanje ove analize. Ranije veze sa ovim slučajevima su prijavljene za kumulativnu izloženost indinaviru i lopinaviru/r ali ne i za sakvinavir ili fosamprenavir.

Stopa incidencije MI je iznosila 0.28 /100 PYFY (95%CI 0.26 do 2.30) kod onih koji nisu bili izloženi atazanaviru i 0.20 (0.12 do 0.32) kod onih sa >3 godine izloženosti. Stopa incidencije šloga je iznosila 0.17 (0.16 do 0.19) i 0.17 (0.10 do 0.27) za iste grupe, respektivno.

Relativne stope incidencije (RR) za MI i stroke su

iznosile 0.95 (95%CI: 0.87, 1.05; p=0.30) i 0.90 (95%CI: 0.81, 1.01; p=0.07) nakon prilagođavanja za kliničke i demografske faktore uključujući ARV upotrebu. Nikakva veza nije otkrivena sa kumulativnom izloženošću (<1,

1-2, 2-3, >3 godine) ili nakon dodatnog prilagođavanja za bilirubin. Stope incidencije su bile slične za atazanavir korišćen sa i bez ritonavira.

**Tabela 1: Stopa incidencije (95%CI) za MI ili šlog i izloženost atazanaviru**

	Bez ATV	>3 godine
MI	0.28 (0.26 do 2.30)	0.20 (0.12 do 0.32)
Šlog	0.17 (0.16 do 0.19)	0.17 (0.10 do 0.27)

Reference:

d'Arminio Monforte A et al. ATV-containing ART is not associated with an increased risk of cardio- or cerebro-vascular events in the D:A:D study. 19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, 5–8 March 2012, Seattle. Poster abstract 823. <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45367.htm>

## Studije koinfekcije Hepatitisom C

Simon Collins, HIV i-Base

### Konferencija je obuhvatila veoma ohrabrujuće rezultate iz prvih studija o telapreviru (Incivek, Vertex) i bocepreviru (Videx, Merck) kod osoba sa HIV/HCV koinfekcijom.

Obe studije su generalno pokazale slične stope reakcija kod HIV/HCV koinfekcije onima zabeleženim kod HCV monoinfekcije. Zadržani rezultati virološke reakcije (SVR) u 12-oj nedelji su visoko-prediktivni za SVR u 24-oj nedelji.

### Telaprevir: SVR-12 rezultati kod HIV/HCV koinfekcije

SVR rezultati u 12-oj nedelji nakon tretmana, iz dvostruko-slepe, placebo kontrolisane Faza 2 studije telaprevira u kombinaciji sa pegilovanim interferonom (peg-IFN) + ribavirin (RBV) kod 60 pacijenata sa HIV i HCV genotip-1 koinfekcijom su predstavljeni od strane *Douglas Dieterich*. [1]

Pacijenti su slučajnim putem raspoređeni za telaprevir (750 mg na svakih 8 sati) ili placebo, plus PEG-IFN alfa-2a (Pegsys) + RBV, (800 mg/dnevno) tokom 12 nedelja praćenih sa 36 nedelja primene peg-IFN+RBV. Ovo je

bila dvodelna studija koja je zavisila od toga da li su pacijenti koristili ART (Deo B, n=47) ili ne (Deo A, n=13). U ART delu dozvoljeni su režimi zasnovani na atazanavir/ritonavir (n=23) ili efavirenz (n=24) (sa povećanom dozom telaprevira za efavirenz pacijente).

Početne karakteristike su obuhvatile: prosečna starost od 46 godina; 88% muškarci; 27% crnci; 68% sa podtipom 1a a 3% je imalo cirozu. HCV RNK je bilo >800,000 IU/mL kod 92% i 81% u bez-ART i ART grupi, respektivno; prosečan broj CD4 ćelija je iznosio aproksimativno 500-600 ćelija/mm<sup>3</sup> (opseg 300 - >1,100).

Nedetektibilni HCV RNK kombinovano u aktivnoj naspram placebo grupe su dostignuti sa 68 naspram 4.5%, 82% naspram 32%, 63 naspram 4.5% i 74% naspram 55% u nedeljama 4, 12, nedeljama 4 i 12, i nedelji 24 respektivno, videti Tabelu 1). Korišćenje ART nije uticalo na stope reakcija. Rezultati po početnoj HCV RNK nisu predstavljeni.

Ujedno i bezbednost i tolerabilnost telaprevira u kombinaciji sa peg-IFN+RBV su bile uporedive sa onim prethodno zabeleženim kod HCV-monoinficiranih pacijenata. Nisu prijavljeni ozbiljni osipi.

**Tabela 1: Privremene HCV RNK BLQ (%) stope reakcija sa telaprevirom kod HIV/HCV koinfekcije**

N (%)	Bez ART		EFV/TDF/FTC		ATZ/r/TDF/FTC	
	T/PR	PR	T/PR	PR	T/PR	PR
N	7	6	16	8	15	8
Nedelja 4 (RVR)	5 (71)	0	12 (75)	1 (12)	9 (60)	0
Nedelja 12 (oRVR)	6 (66)	2 (33)	14 (80)	2 (25)	11 (73)	3 (38)
Nedelje 4 i 12 (eRVR)	4 (57)	0	12 (75)	1 (12)	8 (53)	0
Nedelja 24	6 (86)	2 (33)	12 (75)	4 (50)	10 (67)	6 (75)

T: telaprevir; P: peg-IFN; R: ribavirin. BLQ: nedektabilno: donja granica kvantifikacije: 25 IU/mL; granica detekcije 10-15 IU/mL.

### Interakcije između telaprevira i antiretroviralna

Podaci o interakciji između telaprevira i HIV lekova su takođe obuhvaćeni u istoj prezentaciji. Koncentracije telaprevira su bile slične, u kombinaciji sa efavirenzom i atazanavirom, referentnim koncentracijama sa prosekom (90%CI) C<sub>min</sub>, C<sub>avg</sub> i C<sub>max</sub> od 93 ng/mL (56, 156), 97 ng/mL (64, 146) i 101 ng/mL (72, 143) sa efavirenzom i 131 ng/mL (77, 222), 107 ng/mL (70, 165) i 98 ng/mL (69, 140) sa atazanavirom, respektivno.

Odnosi prosečne koncentracije i referentnih nivoa su bili blizu 100% za nivoe efavirenza i atavanavira, ukazujući na to da je viša doza efavirenza dovoljna za prevazilaženje ove interakcije.

Telaprevir se može koristiti isključivo sa povećanim atazanavirom, efavirenzom (sa većom dozom telaprevira – 1125mg tid naspram. 750 mg tid) ili raltegravirom. Prateći nukleozidi su tenofovir plus FTC ili 3TC.

### Boceprevir: SVR-12 rezultati kod HIV/HCV koinfekcije

SVR rezultati u 12-oj nedelji nakon tretmana iz randomizirane dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije Merck-ovog boceprevira (BOC) sa pegilovanim interferonom (peg-IFN) + ribavirin (RBV) kod 98 pacijenata sa HIV i HCV genotip-1 koinfekcijom su predstavljani od

strane *Mark Sulkowski*. [2]

U ovoj studiji, svi pacijenti su bili na stabilnom antiretrovirusnom tretmanu (bez NNRTI-ova, AZT ili ddl) sa supresovanim brojem virusnih kopija (<50 kopija/mL). ART režim je obuhvatio atazanavir/r (n=31), lopinavir/r (n=25), darunavir/r (n=17), ostale PI (n=7), raltegravir (n=10) i druge (n=2).

Pacijenti su slučajnim putem određeni, u razmeri 2:1, da primaju boceprevir 800 mg na svakih osam sati (n=64) ili placebo (n=34) plus pegilovani interferon-alfa-2b (peg-Intron) i RBV zasnovan na težini (600 do 1400 mg/dnevno). Svi pacijenti su takođe prošli četvoro-nedeljnu uvodnu fazu sa peg-IFN + RBV.

Početne karakteristike su obuhvatile: prosečna starost 45 godina; 69% muškarci; 82% belci. 88% je imalo HCV RNK >800,000 IU/mL a 65% je imalo genotip 1a. Prosečni brojevi CD4 ćelija su aproksimativno iznosili 580 ćelija/mm<sup>3</sup> (opseg 200 - >1,500). Samo 4 pacijenta su imala cirozu.

HCV RNK nivoi su bili nedektabilni kod 59% naspram 23% pacijenata u 12-oj nedelji i 64% naspram 29% u 48-oj nedelji za grupu sa boceprevirom naspram kontrolne grupe sa SVR stopama 12 nedelja nakon prekida tretmana od 61% naspram 26% (videti Tabelu 2).



**Tabela 2: Privremene HCV RNK BLQ (%) stope reakcija sa boceprevirom kod HIV/HCV koinfekcije**

	B/PR	PR
N	64	34
Diskontinuitet	24 (38%)	18 (53%)
nedelja 4 (pegIFN/RBV lead-in)	3 (4.7%)	3 (8.8%)
nedelja 8	27 (42%)	5 (15%)
nedelja 12	38 (59%)	8 (23%)
nedelja 24	47 (73%)	11 (32%)
nedelja 48 (EOT)	42 (66%)	10 (29%)
SVR 12	37/61 (61%)	9/34 (26%)

B: boceprevir; P: peg-IFN; R: ribavirin.

### Važne interakcije između HIV proteaze inhibitora i bocepravira

Predstavljen je poster od strane istraživača iz Merck-a otkrivajući značajne interakcije između bocepravira i HIV inhibitora proteaze (atazanavir, lopinavir i darunavir) kod HIV negativnih volontera. [3] Ovo je istaklo ne samo kompleksnost za budući HCV tretman kod osoba koje su već na ART, već takođe i važnost sprovođenja velikih studija lek-lek interakcije pre ko-administriranja

u novim studijama.

Boceprevir je značajno snizio izloženost PI-ova čak do 41-75% za AUC<sub>0-last</sub>, C<sub>max</sub> i C<sub>min</sub> [GMR (90% CI)]. Ko-administriranje sa boceprevirom je takođe smanjilo izloženost ritonavir AUC<sub>t</sub> za 34%, 22% i 27% u grupama sa atazanavirom, lopinavirom i darunavirom, respektivno. Ko-administriranje sa atazanavir/r nije promenilo boceprevir AUC<sub>t</sub>, ali je ko-administriranje sa lopinavir/r i darunavir/r smanjilo boceprevir AUC<sub>t</sub> 45% i 32%, respektivno.

**Tabela 3: Indeks geometrijske sredine (90% CI) za interakciju između bocepravira i HIV PI-ova**

	AUC <sub>0-last</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
ATZ	0.65 (0.55, 0.78)	0.75 (0.64, 0.88)	0.51 (0.44, 0.61)
LPV/r	0.66 (0.60, 0.72)	0.70 (0.65, 0.77)	0.57 (0.49, 0.65)
DRV	0.56 (0.51, 0.61)	0.64 (0.58, 0.71)	0.41 (0.38, 0.45)

### Komentar

Ovi rezultati su važni za osobe sa HCV genotip 1 kojima je neophodan hitan tretman.

Podaci o interakciji između ovih HCV lekova i antiretroviralna u ovim studijama srećom nisu bili povezani sa visokim stopama neuspaha tretmana.

Za dodatne informacije o interakcijama HCV lekova molimo pogledajte odličan onlajn izvor dat od strane farmakološkog tima na Liverpul Univerzitetu.

<http://www.hep-druginteractions.org/>

UK vodilje o upotrebi ovih novih HCV lekova, oko kojih je postignut konsenzus, su nedavno objavljene onlajn uz besplatan pristup, a iako nisu HIV-specifične, one obuhvataju i reference ka koinfekcijama kao domenu u kom se njihova upotreba treba razmotriti. [4]

Reference:

- Dieterich D et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a+RBV in HCV/HIV-co-infected patients: a 24-week treatment interim analysis. Oral abstract 46.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/42969.htm>
- Sulkowski M et al. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: end of treatment (week-48)

interim results. Oral abstract 47.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44725.htm>

3. Hulskotte E et al. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir. Poster late breaker 771LB.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45463.htm>

4. Ramachandran P et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(6): 647-662. Free full access.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.04992.x/full>

## Herpes Zoster vakcina je bezbedna i efektivna kod HIV pozitivnih osoba

Simon Collins, HIV i-Base

Ohrabrujući rezultati su predstavljeni iz ACTG A5247 studije o upotrebi dve doze vakcine živog varičela zoster virusa (VZV) (Zostavax, Merck) kod skoro 400 HIV pozitivnih osoba koje su bile VZV pozitivne ili koje su imale herpes zoster (HZ)/pojasni herpes makar jednu godinu pre ulaska u studiju, a koji je virusno supresovan do stabilnog ART. [1]

Incidencija i ozbiljnost HZ i postherpetička neuralgija (PHN) su više kod HIV pozitivnih osoba a rana upotreba tretmana aciklovirom nije uvek efektivna. Kako susceptibilnost na HZ raste sa smanjenom imunom funkcijom povezanom sa starošću, odgovor zaštitne vakcine već demonstriran kod HIV negativnih osoba starijih od 60 godina [2] bi bio posebno važan za HIV pozitivne osobe.

Učesnici iz preko 40 mesta u SAD su randomizirani odnosom 3:1 na aktivne ili placebo delove studije i kategorizovani prema broju CD4 ćelija pri pregledu: >350 (visok nivo) naspram 200-349 (nizak nivo) ćelija/mm<sup>3</sup>. Vakcinacija je obavljena na dan 0 i u šestoj nedelji, a imune reakcije su procenjivane u nedeljama 2, 6, 8, 12 i 24.

Primarne krajnje tačke su bile bezbednost (ukoliko ≤18 pacijenata u aktivnom delu studije ima primarne bezbednosne krajnje tačke) i efikasnost (promena u VZV gpELISA titeru 6 nedelja nakon svake vakcinacije).

Početne karakteristike su obuhvatile sledeće: 84%

muškaraca; 66% belaca, 31% crnaca, 22% hispano porekla; prosečna starost 49 godina. Prosečan broj CD4 ćelija i CD4 nadir (najniži nivo) u grupi sa visokim (n=203) i niskim (n=192) nivoom je iznosio 602 (nadir 276) i 283 (nadir 106) ćelija/mm<sup>3</sup> respektivno. Skoro svi učesnici su ranije imali AIDS manifestaciju (>97%) gde je 75 imalo manifestaciju pre VZV a 33% HZ > 1 godine pre ulaska u studiju.

U bezbednosnoj analizi, nije bilo značajnih razlika između aktivne i placebo grupe a nijedna od 15 primarnih krajnjih tačaka u aktivnom delu studije nije bila povezana sa vakcinom. Reakcije na mestu uboda su češće zabeležene kod aktivne grupe (42% naspram 12 %, p<0.001). VZV osipi su zabeleženi kod 3 pacijenta iz aktivne grupe i 2 pacijenta iz placebo grupe uz PCR koji je pokazao negativne ili ne-povezane-sa-vakcinom rezultate.

Geometrijska sredina povećanja titera VZV antitela se povećala sa 1.75 ZV naspram 1.09 za placebo od početka do šeste nedelje (p<0.001) a tako je ostalo do 12-e nedelje (ukazujući da nema nikakve promene usled druge doze). Pacijenti sa višim brojem CD4 ćelija na početku su imali blago viši titer antitela vremenom (p=0.024).

Ove reakcije su bile slične onima zabeleženim kod HIV negativnih pacijenata starijih od 60 godina. Međutim ova studija nije mogla da detektuje razliku u HZ ishodu a praćenje nakon studije nije u planu.

### Reference:

1. Benson C et al. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 19th CROI, 5-8 March 2012, Seattle. Oral abstract 96.

<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44084.htm>

2. Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *NEJM* 2005; 352:2271-8.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051016>

## **EACS - 13. Evropska konferencija o HIV/AIDS-u 12. – 15. 10. 2011. Beograd, Srbija**

### **Uvod**

EACS - 13. Evropska konferencija o HIV/AIDS-u je održana u Beogradu od 12.-15. oktobra 2011. godine. Sa oko tri hiljade delegata ovo je najveća konferencija o HIV/AIDS-u ikada održana u ovom regionu. Zbog toga smo odlučili da vam predstavimo neke najinteresantnije prezentacije sa nje.

Pregledi izveštaja i ostali sadržaj sa konferencije je dostupan na internetu (webcast, podcast i PowerPoint slajdovi). Za njegovo pregledavanje je potrebno korisničko ime i lozinka (koji se mogu dobiti e-mail-om od EACS sekretarijata).

[www.abstractserver.com/eacsabstractarchive](http://www.abstractserver.com/eacsabstractarchive) link za abstrakte sa konferencije

[www.multiwebcast.com/eacs](http://www.multiwebcast.com/eacs) link za sve prezentacije (webcast and PPT slajdovi).

Isti podaci za logovanje se takođe mogu iskoristiti za pristup podacima o obuci za doktore koja je obavljena pre konferencije kao i ostalim resursima. iPhone i iPad verzije su dostupne uz korišćenje besplatne Talks On The Go aplikacije.

<http://www.europeanidsclinicalociety.org/>

### **Evropski vodič (EACS) – 2011 ažurirana verzija**

**Simon Collins, HIV i-Base**

**Evropsko kliničko društvo za AIDS (European AIDS Clinical Society) je objavilo novi vodič 2011. sveobuhvatan ispravljen i ažuriran, što je verovatno bilo jedno od glavnih naučnih tačaka na konferenciji.**

Tri prethodno odvojeno objavljena vodiča, su sada grupisana u većem formatu, pa je ovo štampano izdanje sveobuhvatnije i lakše za upotrebu i reference.

Vodiči su bazirani na listama ključnih pitanja, algoritmi-ma lečenja i tablicama referenci, a predstavljaju odličan format za brzi pregled trenutno najboljeg standarda po pitanju zdravstvene nege u tri ključne oblasti upravljanja HIV-om:

i) Procena i praćenje tokom početne i kasnijih poseta lekaru

ii) ARV tretman kod odraslih osoba

iii) Prevencija i upravljanje ne-infektivnim komorbiditetima

iv) Kliničko upravljanje i lečenje hepatitisa B i C kod HIV-pozitivnih pacijenata

Vodič (verzija 6.1) se može besplatno skinuti u vidu PDF fajla a štampani primerci se mogu naručiti na EACS web-sajtu:

<http://www.europeanidsclinicalociety.org/>

Štampana verzija se može naručiti od EACS-a:  
[info@eacsparis.org](mailto:info@eacsparis.org)

### **Raltegravir postaje superioran u odnosu na efavirenz nakon četiri godine**

**Simon Collins, HIV i-Base**

**Rezultati dobijeni tokom četiri godine obavljanja petogodišnje, dvostruko-slepe (double-blind), randomizirane, studije neinferiornosti koja je upoređivala raltegravir sa efavirenzom (svaki sa tenofovirom plus**

**FTC) kod naivnih pacijenata (kod kojih se prvi put primenjuje takva terapija) su predstavljani od strane Jurgen Rockstroh-a.**

Plan studije, usklađene početne karakteristike i rezultati bezbednosti i efikasnosti iz ranijih analiza su već predstavljani na ranijim konferencijama. Nova analiza podgrupe (uključujući početne vrednosti CD4 <200 kopija/mm<sup>3</sup>, broj virusnih kopija >100,000 kopija/mL, hepatitis i demografski odgovori) se fokusirala na virološku efikasnost uz obuhvatanje diskontinuiteta vezanim za virološki neuspeh ali bez diskontinuiteta iz ostalih razloga, i uz korišćenje pristupa uočenog neuspeha (observed-failure approach).

Od aproksimativno 280 pacijenata u svakom delu studije na početku, 223 (79%) i 197 (70%) je doavršilo analizu koja je trajala 192 nedelje, u delu sa raltegravinom odnosno efavirenzom. Diskontinuiteti su bili ređi u delu studije sa raltegravinom: virološki neuspeh (n=kod svih su bili ređi u delu studije sa raltegravinom: virološki neuspeh (n=5 naspram 8); sporedni efekti (n=13 naspram 26); i izgubljeni pacijenti (n=8 naspram 17).

U 192-oj nedelji, primarna analiza virusne supresije na <50 kopija/mL (ne-kompletirano=neuspeh) je otkrila da je raltegravir dostigao statističku superiornost u odnosu na efavirenz [76% naspram 67% (razlika = +9.0; 95%CI

1.6, 16.4,  $p < 0.001$ : sa donjom granicom za neinferiornost postavljenom na -12% a superiornost se dostiže kada oba intervala pouzdanosti postanu veća od 1.0].

Povećanja CD4 ćelija su iznosila + 60 ćelija/mm<sup>3</sup> više u delu studije sa raltegravinom (95%CI 24, 95).

Ukupni klinički slučajevi (96% naspram 98%,  $p = 0.16$ ), diskontinuiteti usled slučajeva povezanih sa drogom (5% naspram 8%,  $p = 0.173$ ) i ozbiljno nepovoljni slučajevi (18% u oba dela studije,  $p = 0.91$ ) bili su slični između dve ispitivane grupe, dok je raltegravir bio znatno ređe povezan sa slučajevima povezanih sa drogom (50% naspram 80%,  $p < 0.001$ ).

Nije bilo nikakvih statistički značajnih razlike, po pitanju reakcije, između ove dve grupe, u odnosu na pol, uzrast, rasu/etničku pripadnost, broj virusnih kopija >100,000 ćelija/mL, CD4 > 200 ćelija/mm<sup>3</sup>, koinfekciju hepatitisom ili podvrstu HIV-a. Raltegravir je pokazao značajno veću virološku reakciju kod grupe sa <100,000 ćelija/mL (93% naspram 81%; razlika +12; 95% CI 3, 22). Tumačenje razlike u korist raltegravira kada je početni broj CD4 ćelija iznosio 50-<200 ćelija/mm<sup>3</sup> je komplikovano usled trenda u korist efavirenza kada su brojevi CD4 ćelija bili <50 ćelija/mm<sup>3</sup>.

## Komentar

**Ovi rezultati podržavaju dugotrajnost i bezbednost raltegravira. Takođe pokazuju da nakon 192 nedelje raltegravir postiže superiornost u odnosu na efavirenz sa razlikom koju u velikoj meri određuju sporedni efekti povezani sa efavirenzom.**

Razlika u broju CD4 ćelija može takođe biti važna za pacijente sa sub-optimalnim CD4 reakcijama na HAART kombinacije.

## Reference:

Rockstroh JK et al. Long-term efficacy of raltegravir or efavirenz combined with TDF/FTC in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week- 192 subgroup analyses from STARTMRK. 13th EACS, 12–15 October 2011, Belgrade. Abstract PS 1/1.

## Viši nivoi tenofovira i darunavira u plazmi ali ne i efavirenza kod starijih pacijenata

Simon Collins, HIV i-Base

**Nekoliko studija je istraživalo vezu između starijeg uzrasta i farmakokinetike antiretrovirusnih lekova (PK).**

### Tenofovir

*Muge Cevik* iz Chelsea and Westminster Bolnice u Londonu, je predstavio rezultate iz PK studije koji ukazuju na to da se klirens tenofovira značajno smanjuje sa povećanjem starosti i rezultuje višim nivoima lekova (AUC i Ctrough). [1]

Ovi rezultati su obuhvatili stabilne nivoe u plazmi kod

52 muškarca i 2 žene (od kojih je njih 12 bilo na PI/r-zasnovanim kombinacijama). Prosečna starost je iznosila 54 godine (opseg 40–81 godina) dok je samo dvoje ljudi bilo mlađe od 50 godina. Uzorci su odabirani slučajno a farmakokinetika populacije je korišćena za predviđanje vrednosti.

Prosečni klirens tenofovira (CL/F), AUC (24h) i Ctrough (C24) je iznosio 110.0 L/r (27.4–248.3). 2.2 mg.hr/L (1.0–9.0), i 0.06 mg/L (0.01–0.3) respektivno.

Veća starost je bila u velikoj meri povezana sa sporijim

klirensom ( $p=0.0012$ ), višim AUC ( $p=0.0012$ ) i višim Ctrough ( $p=0.0017$ ). Ljudi stariji od 60 godina su imali značajno niže klirensa ( $p=0.0447$ ) i više AUC ( $p=0.0457$ ) od osoba mlađih od 60 godina.

Nikakve PK razlike nisu otkrivene između kombinacija zasnovanih na PI i NNRTI ( $p=0.08$ ).

### **Efavirenz i darunavir/ritonavir**

Slična analiza je bila predstavljena od strane *Ahmeda* i kolega iz iste grupe iz Chelsea and Westminster bolnice, u vezi sa PK efavirensa ili darunavira/tenofoviru koje su koristili stariji pacijenti (prosečna starost je iznosila 54 godine (opseg 27-77) i 56 godina (28-76), respektivno). [2]

Reference:

1. Cevik M et al. Tenofovir (TFV) pharmacokinetics (PK) in HIV infected individuals over 40 years of age. 13th EACS, 12–15 October 2011, Belgrade. Abstract PS 6/1.
2. Ahmed A et al. Efavirenz and Darunavir Plasma Concentrations in HIV-infected Patients Aged 50 Years or over. 13th EACS, 12–15 October 2011, Belgrade. Abstract PE6.2/1.

Kod 70 muškaraca i 7 žena koji su koristili efavirenz, nikakve razlike nisu otkrivene ni za jedan PK parametar pri obavljanju poređenja između osoba starijih i mlađih od 50 godina (sve  $p$ -vrednosti  $>0.05$  za poređenja između starosnog doba).

Kod 33 muškarca i jedne žene koji su koristili darunavir/ritonavir (23 je koristilo jednom dnevno) oralni klirens je bio značajno niži kod osoba starijih od 50 godina (10.3 naspram 13.0 L/h;  $p=0.027$ ) sa višim AUC (80.9 naspram 61.6 mg.h/L;  $p=0.021$ ) i Ctrough nivoima (1.9 naspram 1.2 mg/L;  $p=0.008$ ) nego kod onih mlađih od 50 godina. Odnos između situacija jednom-dnevno i dvaput-dnevno nije mogao biti procenjen zbog nejednake starosne raspodele između dva režima doziranja.

## **Nivoi ritonavira smanjeni visoko-masnim obrokom**

**Simon Collins, HIV i-Base**

**Istraživači na Makerere Univerzitetu, Kampala i farmakološka grupa na Liverpoolskom Univerzitetu su otkrili značajnu interakciju između visoko-masnih obroka i ritonavira kao pojačivača u lopinavir/r (Kaletra).**

Ispitivane su situacije sa tri različita obroka u okviru open-label, trodelne, cross-over studije kod 12 HIV pozitivnih osoba (6 muškaraca, 6 žena) koji koriste lopinavir/e (2 x 400/100 mg tableta) kao sekundarnu terapiju. Prosečna (IQR) starost i težina pacijenata je iznosila 48 (44 - 49) godina i 62 (59-68) kg.

Reference:

- Lamorde M et al. - Steady-state exposure of ritonavir is reduced by a high fat meal in Ugandan patients receiving lopinavir plus ritonavir co-formulated tablets. 13th EACS, 12–15 October 2011, Belgrade. Abstract PE6.6/1 (BPD1/1).

Intenzivno uzimanje PK uzorka nakon umereno (20 g masti) i visoko (36 g) masnog obroka (na Dan 1 i 8 respektivno) je upoređeno sa stanjem praznog stomaka na Dan 15.

U poređenju sa gladovanjem, administriranje visokomasnog obroka je rezultovalo 29% nižim AUC-om ritonavira (geometrijski prosečan odnos 0.71; 90%CI 0.61-0.84) i 29% nižim Cmax (GM 0.71; 90%CI 0.60-0.84) dok se C12 nije značajno povećao, za 12% (GM 1.12 (90%CI 0.94-1.33)).

## **Transplacentalni prenos raltegravira i odloženi klirens leka u plazmi kod prerano rođenih beba**

**Polly Clayden, HIV i-Base**

**Prerani porođaj je čest kod HIV pozitivnih majki, i povezan je sa povećanim rizikom prenosa bolesti sa majke na dete. Oralna apsorpcija leka kod**

**novorođenčadi se ne može predvideti zbog nezrelosti gastro-intestinalnog trakta u ovom uzrastu. U ovakvim slučajevima se često koristi ubrizgavanje maternalnog nevirapina (NVP) u fetus.**

Raltegravir (RAL) je kategorije C po pitanju trudnoće, a podaci koji bi upravljali njegovom upotrebom tokom trudnoće su ograničeni. Međutim, korišćen je za dostizanje brzog smanjenja broja virusnih kopija pre porođaja, za uzbrizgavanje u fetus u slučajevima kada se predviđa loša oralna apsorpcija i u slučajevima kada postoji resistencija ili netolerancija na ostale antiretrovirusne lekove.

RAL se brzo apsorbira (sa Tmax od oko tri sata) a treba mu dva dana za dostizanje stabilnih koncentracija i ima poluživot u trajanju od 9 sati. Koristi UGT 1A1 metaboličku putanju. Oko polovine oralne doze se izlučuje u neizmenjenom obliku putem stolice a 30% putem mokraće (oko trećine ovog dela predstavlja nepromenjeni RAL a ostatak je u vidu metabolita). Postoji značajna varijabilnost između pacijenata po pitanju metabolizma ovog leka.

U usmenom obraćanju, Aseel Hegazi sa St Georges Univerzitetske bolnice, London, je predstavio tri studije slučaja kod kojih su trudne majke prerano rođenih beba primale RAL kao deo režima prevencije prenosa

sa majke na dete (PMTCT). [1] Istraživači su ispitivali transplacentalni prenos leka i klirens leka u plazmi kod novorođenčadi.

Ista grupa je ranije opisala upotrebu RAL u okviru PMTCT režima kod majki tri prerano rođene bebe. U ovim slučajevima su otkrili dobar transplacentalni prenos sa višim koncentracijama kod novorođenčadi nego kod majki aproksimativno tri sata nakon porođaja. [2] Takođe su otkrili održavanje koncentracija kod novorođenčadi tokom tri dana (mada ispod terapijskog opsega). Oni su ukazali na to da se ovo može pripisati slabim neonatalnim i fetalnim sazrevanjem UGT-zavisnih putanja. Kao i da je moguće da je povećana aktivnost UGT1A1, povezana sa progesteronom, zabeležena kod trudnih žena, doprinela ovoj razlici. U tri slučaja upotrebe RAL kod preranog porođaja, upareni uzorci krvi su uzeti tik pre porođaja a zatim i tik posle porođaja. Maternalne i neonatalne koncentracije RAL-a u plazmi su izmerene korišćenjem tečne hromatografije i masene spektrometrije. Tabela 1 sumira ove slučajeve.

**Tabela 1. Tri slučaja maternalne upotrebe RAL kod preranog porođaja**

	Slučaj 1	Slučaj 2	Slučaj 3
Ranija ART i klinički kontekst	NNRTI i 3TC rezistentnost. Netolerancija na ritonavir. Loša adherencija. Preeklampsija. Placenta praevia. Beba mala za nedelju trudnoće. Hitan Carski rez.	Loša adherencija. Beba mala za nedelju trudnoće. Hitan Carski rez.	ART naivni pacijent. Početala sa ABC+AZT+3TC u 2-om tromesečju. Spontana ruptura membrana. Multipli fibroidi. Hitan Carski rez.
Vreme početka upotrebe RAL	22 nedelje trudnoće	14 sati pre porođaja. Bez ponovljene doze zbog uznapredovanih trudova i opstetričkih komplikacija.	25.5 sati pre porođaja. Doza ponovljena 10.5 sati pre porođaja.
Virusno opterećenje pri početku korišćenja RAL-a (kopija/mL)	5030	100	Nije bilo moguće detektovati
Prateći režim	TDF + ATV	ATV/r + TDF + FTC (NVP + IV AZT na porođaju)	EFV + TDF + 3TC (NVP + IV AZT na porođaju)
Razdoblje trudnoće na porođaju	33 nedelje + 2 dana	30 nedelja + 3 dana	29 nedelja + 5 dana
Težina bebe	1510 g	920 g	1365 g
Virusno opterećenje pri porođaju (kopija/mL)	Nije bilo moguće detektovati	55	Nije bilo moguće detektovati
Maternalne koncentracije RAL-a u plazmi (ng/mL)	2318 (6 sati nakon primljene doze, na porođaju)	4870 (3.5 sati nakon primljene doze, 11 sati pre porođaja) 64 (3 sata nakon primljene doze, 1 sat posle porođaja)	300 (10.5 sati nakon primljene doze, na porođaju)

*Dr Hegazi* je zaključila da se terapijske koncentracije RAL-a u plazmi (>15ng/mL) mogu zadržati do pet dana kod prerano rođenih beba. Ona je takođe napomenula da je to duže nego kod pravovremeno rođenih beba i verovatno je povezano sa nezrelošću UGT1A1 posredovanom

glukuronidacijom. Ona je ukazala na to da maternalno prethodno opterećivanje RAL-om može biti dobra alternativa za NVP tako gde je oralna apsorpcija nepouzdana (posebno kod prerano rođenih beba) a maternalne opcije su ograničene.

## Komentar

**Ove studije slučaja su interesantne a ovakva upotreba RAL-a se može pokazati važnom. Upotreba RAL-a na ovaj način će verovatno biti spomenuta u narednim BHIVA vodiljama (mada su podaci veoma oskudni pa će stoga dokazi bili slabi).**

**IMPAACT 1097 je studija prelazno (wash-out) (pasivne) PK i studija bezbednosti projektovana za ispitivanje ovog fenomena kod novorođenčadi. To je prvo kliničko testiranje istraživanog leka koje se bavi neonatalnom PK. Ova studija regrutuje majke koje već primaju RAL u trudnoći a novorođenčad će biti uzorkovana u intervalima od 30 do 36 sati nakon doziranja.**

**Nakon pregleda PK i bezbednosnih podataka iz ovog dokumenta i IMPAACT1060 – koji ispituje ovaj lek kod dece u uzrastima sa deeskaliranom terapijom gde deca mlađa od dve godine, primaju granularnu formulaciju, koja se trenutno ispituje – kompanija planira studiju novorođenčadi rođeni od strane HIV pozitivnih majki za period odmah nakon rođenja do potvrde njihovog stanja.**

### Reference:

1. Hegazi A et al. Raltegravir in the prevention of mother to child transmission of HIV: effective transplacental transfer and delayed plasma clearance observed in preterm neonates. 13th EACS, 12–15 October 2011, Belgrade. Oral abstract PS 6/7.
2. Mckeown D A et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women AIDS. 24 September 2010. Volume 24. Issue 15. p 2416–2418.

## VODIČI

## Vodič Svetske zdravstvene organizacije (WHO) za testiranje, savjetovanje i liječenje kod sero-diskordantnih parova: ART pri CD4 > 350 za smanjenje rizika prijenosa

Nathan Geffen, TAC

WHO je u četvrtom mjesecu 2012. objavila novi vodič za HIV testiranje i liječenje kod parova. Ovaj dokument je važan zbog toga što obuhvata široke preporuke da se ART treba koristiti kako bi se spriječilo prijenos infekcije pri bilo kom broju CD4 ćelija. [1]

Ovaj vodič je najprije trebalo biti predstavljen na sastanku Međunarodnog AIDS društva (IAS), u Rimu sedmog mjeseca 2011. [2] Međutim, iz razloga koji nikada nisu bili javno objavljeni, publikacija je zaustavljena, a aktivističke organizacije, uključujući i-Base, su odgovor-

ile pismom poslatim WHO-u. [3]

Mada je veliki deo teksta prerađen, glavne preporuke su suštinski ostale nepromijenjene (uključujući i opciju primjene ART-a pri brojevima CD4 ćelija većim od 350 kako bi se smanjio rizik od prenošenja infekcije), vidjeti Tabelu 1. Konačni dokument sada izvlači koristi iz posvećenije diskusije o PEP-u, PrEP-u i tretmanu kao prevenciji.

Iako su sve preporuke ocijenjene kao snažne, samo preporuke 4 i 5 su zasnovane na visoko-kvalitetnim dokazima, prije svega HPTN 052. [4]

Tabela 1: Sažete preporuke i nivo dokaza

Preporuka	Nivo dokaza
1. Parovima i partnerima treba ponuditi dobrovoljno HIV testiranje i savetovanje uz podršku uzajamnom otkrivanju.	Snažna preporuka, nisko-kvalitetni dokazi.
2. Parovima i partnerima u situacijama antenatalne zaštite treba ponuditi dobrovoljno HIV testiranje i savetovanje uz podršku uzajamnom otkrivanju.	Snažna preporuka, nisko-kvalitetni dokazi.
3. Dobrovoljno HIV testiranje i savetovanje uz podršku uzajamnom otkrivanju treba ponuditi pojedincima sa potvrđenom HIV infekcijom kao i njihovim partnerima.	Snažna preporuka, nisko-kvalitetni dokazi za sve ljude sa HIV-om u svim epidemijskim postavkama / Uslovna preporuka, nisko-kvalitetna evidencija za HIV-negativne ljude u zavisnosti od specifične HIV prevalencije za dotičnu zemlju.
4. Osobama sa HIV-om u sero-diskordantnim parovima i osobama koje počinju sa anti-retroviralnom terapijom (ART) za njihovo sopstveno zdravlje, treba predočiti da se ART takođe prepoučuje i za smanjenje prenosa HIV-a na neinficiranog partnera.	Snažna preporuka, visoko-kvalitetni dokazi.
5. HIV-pozitivnim partnerima sa brojem CD4 ćelija >350 ćelija/mm <sup>3</sup> u sero-diskordantnim parovima treba ponuditi ART kako bi se smanjio prenos HIV-a na neinficirane partnere.	Snažna preporuka, visoko-kvalitetni dokazi.



## Reference:

1. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: Recommendations for a public health approach. WHO, April 2012  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf)
2. World Health Organisation. (Unpublished). Couples HIV testing and counselling and antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Recommendations for a public health approach.  
<http://dl.dropbox.com/u/193052/PrimaryDocuments/WHO/WHOguidelinesForSeroDiscordantCouples-2011.pdf> (PDF)
3. ARASA et al. 2011. Open letter to WHO on delayed testing and treatment guidelines for discordant couples.  
<http://www.tac.org.za/community/node/3110>
4. Cohen MS. 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103>

## OPORUNISTIČKE INFEKCIJE (OI) I KOMPLIKACIJE

### Nema povećanih rizika od pojave smrtnih ishoda nevezanih za AIDS usled kumulativne primene ART-a u EuroSIDA kohorti

Nathan Geffen, Centar za istraživanja društvenih nauka, UCT

**Dve postojeće brige vezane za HIV-pozitivne osobe na ART-u su: (1) Da li dugoročni sporedni efekti skraćuju očekivani životni vek? i (2) Da li je prerano starenje povezano bilo sa ART-om ili sa HIV-om?**

Mada su ujedno i kratkoročni i srednjeročni rezultati do sada bili veoma dobri, podaci koji su potrebni za ove probleme zahtevaju praćenje velikog broja pacijenata tokom dugog niza godina. Pošto je nemoguće imati slučajne kontrolne grupe, tumačenje rezultata kohorte takođe mora uzeti u obzir i brojne prisutne promenljive.

Drugo pitanje predstavlja poseban fokus trenutnog istraživanja. Ali nova analiza iz EuroSIDA kohorte je blizu nalaženja odgovora na prvo pitanje. U članku objavljenom 21. prvog meseca 2012., izdanje o AIDS-u, nije bilo dokaza iz ove ogromne kohorte da se rizik pojave smrtnog ishoda, ukupni mortalitet ili smrtnost usled AIDS-a, povećavaju sa trajanjem ART-a. [1]

EuroSIDA je jedna od najvećih opservacionih ART kohorti. Ona obuhvata skoro 17,000 pacijenata iz Evrope, Izraela i Argentine. Istraživači ove kohorte ranije su objavili važna dokumenta koja pokazuju koristi od ART-a po pitanju očekivanog životnog veka. Autori objašnjavaju da je ovo prva studija „koja je ispitivala vezu između smrtnih ishoda nepovezanih sa AIDS i vremena provedenog na kombinovanoj antiretroviralnoj terapiji (cART) kao i dugoročne perspektive izloženosti tretmanu. Rezultati potvrđuju da za sada prolongirana primena cART-a naizgled ne dovodi do povećanog rizika od smrtnog ishoda usled određenog prethodno identifikovanog kumulativnog efekta ili efekta leka, iako postoji dugi period indukcije pre pojave oboljenja“.

Tek nešto više od 12,000 pacijenata je praćeno od početka, koji je definisan kao trenutak započinjanja ART-a ili uključivanja u EuroSIDA nakon 1996-e. Tri četvrtine kohorte su muškarci. Oko 40% je zaradilo HIV homoseksualnim odnosima, 22% čine IDU (korisnici intravenoznih droga) a 30% je dobilo HIV heteroseksualnim odnosima. Interesantno, skoro 60% kohorte su trenutni ili raniji pušači a ovaj status (pušač ili nepušač) nije bio poznat kod više od 20% osoba iz kohorte. Na početku, oko 21% je imalo potvrđeni hepatitis C a kod oko 53% je potvrđeno da ga nemaju. Oko 10% je imalo potvrđenu hipertenziju

a tek nešto više od 2% je imalo potvrđeni dijabetes.

Istraživači su izračunali incidenciju stope smrtnosti, vezanu za AIDS i nevezanu za AIDS, na 1000 osoba-godina praćenja bolesti kategorizovanih po vremenu izloženosti cART-u (< 2 godine, 2 do 3.99 godina; 4 do 5.99 godina; 6 do 7.99 godina i > 8 godina).

Tokom 70,613 osoba-godina praćenja bolesti, ukupno 1,297 pacijenata je umrlo. AIDS je bio uzrok 413 a ne-AIDS bolesti su bile uzrok 884 smrtna ishoda. Stope incidencije na 1,000 godina praćenja bolesti su iznosile 18.3 ukupno (95% CI: 17.4–19.4), 5.85 za smrtno ishoda vezane za AIDS (95% CI: 5.28–6.41) i 12.5 za smrtno ishoda nevezane za AIDS (95% CI: 11.7–13.3).

Što se tiče smrtnih ishoda nevezanih za AIDS, 121 je bio povezan sa infekcijama, 182 sa oboljenjem jetre, 125 sa kancera, 122 sa kardiovaskularnim bolestima, 90 sa nasiljem (što uključuje i samoubistvo) i 91 vezano za ostale uzroke.

Glavna analiza je upoređivala mortalitet tokom prethodno definisanih perioda na ART-u. Istraživači su koristili 2 do 3,99 godina na ART-u kao referentnu kategoriju. Kod multivarijantne analize koja je kontrolisala pol, etničko poreklo, region Evrope, obolelost od hepatitisa B i C, dijabetes, hipertenziju, pušenje, virusno opterećenje, broj CD4 ćelija, stanje pre AIDS-a i uzrast, otkriveni su naredni opsezi stope incidencije opštih smrtnih ishoda, smrtnih ishoda povezanih sa AIDS i ne-AIDS smrtnih ishoda (videti Tabelu 1).

**Tabela 1: Opsezi stope incidencije (95% CI) za opšte smrtno ishoda, AIDS i ne-AIDS smrtno ishoda**

Vreme na ART	Opšti smrtnih ishodi	Samo AIDS smrtni ishodi	Samo ne-AIDS smrtni ishodi
< 2 godine	1.02 (0.88-1.17)	1.43 (1.13-1.81)	0.81 (0.67-0.98)
4-5.99 godina	0.78 (0.66-0.93)	0.55 (0.38-0.78)	0.89 (0.73-1.09)
6-7.99 godina	0.87 (0.72-1.04)	0.61 (0.42-0.89)	0.98 (0.79-1.21)
> 8 godina	0.69 (0.57-0.83)	0.37 (0.24-0.56)	0.84 (0.68-1.03)

Duže vreme provedeno na ART-u je bilo povezano sa smanjenjem rizika od smrtnih ishoda povezanih sa jetrom,

nasiljem i od nepoznatih smrtnih ishoda. Ali je duže vreme na ART-u takođe bilo povezano i sa povećanjem mortaliteta koji se pripisuje ne-AIDS kancerima.

Istraživači ukazuju na to da ovo „može odraziti starenje HIV populacije, pošto efekat više nije bio prisutan nakon prilagođavanja za vremenski ažuriran uzrast...“

## Komentar

Ovaj članak je ohrabrujući za ljude sa nedavno postavljenom dijagnozom, koji imaju pristup modernim ARV-ovima i sa medicinskom istorijom koja nije zakomplikovana koinfekcijama ili prethodno razvijenom rezistencijom na lek. Važno je da nema signala dodatnog rizika od tretmana koji je inače stabilan i efektivan.

Rizik od preranog starenja predstavlja fokus za istraživanja imunog odgovora i inflamacije. Takođe od HIV-negativnih kontrolnih grupa zavisi shvatanje uticaja rezidualne inflamacije kod ljudi potisnute HAART-om. U uvodnom izlaganju u Trenutnom mišljenju o infektivnim bolestima, Martin Fisher i Vanessa Cooper ukazuju na oprez po pitanju veza između HIV i ART i starenja. Oni zaključuju, „iako bez sumnje postoje visoke stope komorbiditeta kod HIV-pozitivne populacije [...] neophodna su dodatna istraživanja kako bi se ispitali mehanizmi kojima HIV/HAART mogu doprineti razvoju starosno-povezanih bolesti, doprinos ostalih važnih i potencijalno promenljivih faktora rizika uključujući pušenje, upotrebu alkohola i droge, kao i uloga komorbidnih bolesti.“ [2]

## Reference:

1. Kowalska JD et al. for EuroSIDA. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 26:315–323. (28 January 2012). Free full text online. [http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/01280/Long\\_term\\_exposure\\_to\\_combination\\_antiretroviral.7.aspx](http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/01280/Long_term_exposure_to_combination_antiretroviral.7.aspx)
2. Fisher M and Cooper V. 2012. HIV and ageing: premature ageing or premature conclusions? *Curr Opin Infect Dis* 25:1–3. Free full text online. [http://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2012/02000/HIV\\_and\\_ageing\\_\\_premature\\_ageing\\_or\\_premature.2.aspx](http://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2012/02000/HIV_and_ageing__premature_ageing_or_premature.2.aspx)

## Nove studije o HIV-u i bolestima starenja

### Richard Jefferys, TAG

**Izdanje *Clinical Infectious Diseases* iz 12. meseca prošle godine sadrži puno dokumenata koji adresiraju probleme HIV-a i starenja.**

Izveštaj iz Studije švajcarske HIV kohorte dokumentuje da bolesti koje se obično povezuju sa starenjem sada predstavljaju najčešće uzroke morbiditeta u njihovoj kohorti, koja sadrži rastući udeo pojedinaca starosti 50 godina i više. [1] Nasuprot tome, oportunističke infekcije daju tek mali doprinos u savremenoj eri efektivne anti-retroviralne terapije (ART). Uvodni članak *Mike Saag-a*, tog izdanja, ističe implikacije na pružanje odgovarajuće multidisciplinarnе nege ljudima sa HIV-om tokom njihovog starenja. [2]

Iako su u toku debate o tome da li je HIV infekcija povezana sa preranim starenjem – neke od studija su ukazale na to da je rizik od pojave bolesti povezanih sa starenjem veći kod HIV-pozitivnih ljudi nego kod HIV-negativnih pojedinaca istog uzrasta, dok su neke druge studije os-

porile ove nalaze – Studija švajcarske HIV kohorte naglašava da bilo da se ovi morbiditeti pojavljuju ranije ili ne, oni sada predstavljaju glavnu brigu u dugoročnoj nezi osoba sa HIV-om. Pri diskutovanju ovih nalaza, autori napominju da je pojava kancera, srčanih udara i dijabetesa kod članova istraživane kohorte uzrasta 50-64 godina, bila viša od pojave istih oboljenja prijavljene u studijama donekle uporedivih HIV-negativnih kohorti, ali autori takođe naglašavaju „da je poređenje naših rezultata sa HIV-neinficiranom populacijom istog uzrasta sa sličnim komorbiditetom ili ponašanjem teško, zbog toga što nemamo pogodnu kontrolnu grupu HIV-neinficiranih osoba u našoj zemlji“.

*Giovanni Guaraldi* i kolege sa Univerziteta u Modeni i Ređo Emiliji, u Italiji su pokušali da obrade ovaj problem u svojoj studiji, koja je upoređivala pojavu ne-infektivnih ko-morbiditeta (NICM-ova) i polipatologije (prisustvo više od jednog NICM-a) kod HIV-pozitivnih osoba na ART-u i slične HIV-negativne kontrolne grupe iz opšte

populacije (od 2002-e do 2009-e). [3]

NICM-ovi zabeleženi u studiji su obuhvatili kardiovaskularnu bolest, hipertenziju, dijabetes mellitus, prelope kostiju i prestanak rada bubrega. Rezultati su otkrili da su prevalencija NICM-ova i polipatologija bile više kod HIV-pozitivnih pojedinaca u svim starosnim kategorijama. Prevalencija polipatologije među osobama sa HIV-om uzrasta 41-50 je bila slična prevalenciji kod HIV-negativne kontrolne grupe starosti 51-60.

Tumačenje rezultata je zakomplikovano činjenicom da su svi podaci za HIV-pozitivne pojedince bili dobijeni od metaboličke klinike u Modeni. Deo ove populacije čine lokalne osobe iz glavne klinike za HIV u Modeni koje su automatski poslate na metaboličku kliniku ukoliko su na ART-u. Međutim, populacija takođe obuhvata i veliki udeo HIV-pozitivnih pojedinaca koji su poslani u metaboličku kliniku u Modeni iz susednih centara zbog metaboličkih problema kao što je lipodistrofija, a to je izgleda uticalo na neobično visoku prevalenciju ovog stanja u ispitivanoj kohorti (74%). Kako bi procenili da li je ova prekomerna zastupljenost osoba sa metaboličkim

problemima uticala na njihove rezultate, autori studije su uporedili incidenciju NICM-ova i polipatologije kod lokalnih pacijenata poslatih na ovu kliniku sa incidencijom kod onih pacijenata iz susednih centara ali – možda iznenađujuće, kako Jacqueline Capeau napominje u uvodnom komentaru – nisu otkrili nikakve razlike. [4]

Autori zaključuju: „naši nalazi ukazuju na to da je agresivni pristup praćenju (skriningu), dijagnostikovanju i lečenju NICM-ova zagarantovan kao deo rutinske nege HIV-inficiranih pacijenata. Pored toga, naši podaci ukazuju na to da bi početak takvog skrininga trebao nastupiti u značajno ranijem uzrastu kod HIV-inficiranih osoba, u odnosu na HIV-neinficirane osobe, verovatno najmanje deset godina ranije. Dodatne studije su potrebne kako bi se dalje procenio uticaj konvergentnih starosno-povezanih NICM-ova na starosno-povezana funkcionalna stanja, slabost i invaliditete kod HIV-inficiranih osoba izloženih ART-u i kako bi se omogućili uvidi u procese ubrzanog starenja koji mogu biti povezani sa hroničnom HIV infekcijom“.

#### Reference:

1. Hasse B et al for the Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and ageing in HIV-infected persons: the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 2011 Oct 13.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/11/1130>
2. Saag MS. Editorial commentary: HIV now firmly established in the Middle Ages. Clin Infect Dis. 2011 Oct 13.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/11/1140>
3. Guaraldi G et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011 Oct 13.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/11/1120>

## HIV i mozak: Longitudinalni rezultati iz CHARTER-a i drugih studija

Nathan Geffen, CSSR

Svrha studije Istraživanje efekata CNS HIV antiretrovirusne terapije (CHARTER) jeste da ispita kako ART usled HIV-a utiče na komplikacije u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Studija je pokrenuta 2002. godine na nekoliko mesta u SAD i sastojala se od 1.600 pacijenata. CHARTER grupa je predstavila brojne studije na CROI-u 2012. Bile su razmatrane studije koje su imale najdirektniji uticaj na dijagnostikovanje, predviđanje ili prevenciju pada neurokognitivnih funkcija razmatrane.

Asimptomatski pad neurokognitivnih funkcija (ANI) je vezan za najgori funkcionalni ishod. Blackstone je sa svojim kolegama vršio procenu 578 učesnika pomoću napredne neuropsihološke baterije, upitnika namenjenih za samostalno prijavljivanje kognitivnih problema i svakodnevnog funkcionisanja, kao i pomoću zadataka na bazi

učinka za merenje iskorišćenosti kapaciteta i upravljanja lekovima. Od svih pacijenata, njih 375 je klasifikovano kao normalno a 175 kao met kriterijum za ANI. Dalje je 40 definisano kao met kriterijum za simptomatični neurokognitivni poremećaj vezan za HIV (HAND) od kojih je 14 imalo demenciju uzrokovanu HIV-om.

Simptomatska HAND grupa pokazala je značajno više simptoma depresije i manji trenutni nivo CD4 ćelija. Nakon kontrole trenutnog nivoa CD4 i simptoma depresije, ANI učesnici imaju goru iskorišćenost kapaciteta od normalnih učesnika, ali su uporedivi sa HAND grupom ( $p < 0.001$  za oba poređenja). Nije bilo razlika između grupa u testiranju upravljanja lekovima. Istraživači su zaključili kako studija govori da je ANI manje benigno stanje nego što se generalno misli. Istakli su da su njihovi

nalazi konzistentni sa istraživanjem koje pokazuje da je blagi pad neuropsiholoških funkcija vezan za gore funkcionalne ishode. Dalje predlažu da bi test na bazi performansi u svakodnevnom funkcionisanju trebao biti deo dijagnostike HAND-a.

### **Longitudinalna studija za ispitivanje pada neurokognitivnih funkcija**

Heaton je sa svojim kolegama pratio neurokognitivne funkcije kod HIV-pozitivnih pacijenata merene pomoću naprednih laboratorijskih, neuromedicinskih, i neurobihevioralnih procena svakih 6 meseci, tokom perioda od 18 do 42 meseca.

Studija je pokazala da je 99 (22.7%) učesnika iskusilo pad neurokognitivnih funkcija, 266 (61%) je ostalo stabilno, a 72 (16.5%) je pokazalo napredak tokom 18 do 42 meseca. Međutim, jedini prognozeri u multivarijantnoj Co regresionoj analizi imali su zbunjujuću komorbidnost (RR 2.4; 95% CI 1.4, 4.0;  $p=0.0015$ ), van ART-a (RR 1.6; 95%CI 1.1, 2.5;  $p=0.025$ ) i mali nivo CD4 (RR 1.1; 95%CI 1.02;  $p=0.017$ ).

U drugoj Heaton-ovoj studiji o onome što se čini da je istog tipa, pacijenti sa ANI-em ( $n=84$ ) i blagim neurokognitivnim poremećajem (MND) ( $n=57$ ) će više verovatno iskusiti statistički značajniji pad u odnosu na pacijente sa normalnim neurokognitivnim funkcijama ( $n=246$ ) (23%, 30% vs 13%;  $p=0.004$ ). Takođe je manje verovatno da će ANI pacijenti poboljšati svoje stanje u poređenju sa grupom pacijenata sa normalnim neurokognitivnim funkcijama (7% vs 21%;  $p=0.008$ ). Ovi rezultati su korišćeni da se ANI i MND potvrde kao klinički značajni faktori vezani za smanjenje kognitivnih funkcija tokom vremena i u skladu su sa Blackwell-ovim nalazima.

### **Biomarkeri za predviđanje neurokognitivnih performansi**

CHARTER istraživači su tražili biomarkere koji predviđaju pad kognitivnih funkcija. Cerebrospinalna tečnost (CSF) je prikupljena od skoro 350 učesnika u studiji, od kojih je 85% bilo na ART-u. Prateći uzorci su prikupljeni unutar perioda od oko godinu dana za 70% subjekata. U osnovi nije bilo veze između biomarkera i pada neurokognitivnih funkcija. Međutim pronađene su zanimljive asocijacije nakon prikupljanja pratećih uzoraka. Manji osnovni odnos sfingomielina i ceramida predvideo je pad u neurokognitivnim performansama ( $p=0.047$ ). Sfingomielin je lipid koji se uglavnom javlja u nervnom tkivu. Ceramid je lipid koji se javlja u velikim koncentracijama u ćelijama i jedan je od komponenti sfingomielina. Autori ističu da je potencijal predviđanja ovog odnosa vođen povećanjem određenih vrsta ceramida tokom vremena. Manji nivoi nekih višestrukih estra holestelora takođe su vezani za pad neurokognitivnih funkcija ( $p$  se kreće od 0.046 do 0.007, u zavisnosti od vrste).

S druge strane, visoki nivoi dva triglicerida u osnovi pred-

videli su poboljšanje neurokognitivnih funkcija ( $p=0.005$  i  $p=0.006$  za dve vrste). Nakon ponavljanja oni su bili manji, što ukazuje na normalizovanje tokom vremena.

Još jedna studija koju su vršili CHARTER istraživači testirala je panel biomarkera za predviđanje pada kognitivnih funkcija. Malo manje od 100 osoba sa HIV-om je kategorizovano u četiri grupe: stabilno normalno, stabilno umanjeno, pouzdano pogoršanje i pouzdano poboljšanje. Svi su podvrgnuti neurokognitivnom testiranju, flebotomiji, i lumbalnoj punkciji u dve vremenske tačke odvojene medijanom malo dužom od 6 meseci (IQR 5.6 do 70). Istraživači su merili CCL2, CXCL10, CX3CL1, CXCL12, IL-6, TNF-alfa, rastvorljive TNF receptore (sTNFR, p75) i sCD14. 74% pacijenata koji su na ART-u u prvom vremenskom trenutku (trenutna medijana CD4 od 394 ćelija/mm<sup>3</sup> i donja medijana od 110 ćelija/mm<sup>3</sup>), od kojih je 54% imalo nedetektibilni viralni sadržaj u plazmi i CSF-u. Kombinacija sCD14, CCL2, CXCL10, sTNFR, TNF-alfa predvidela je neurokognitivni status kod 92% pacijenata. Dozvoljavanje veće stope pogrešne klasifikacije, 20%, znači da TNF-alfa može biti uklonjeno iz panela.

Za pacijente sa normalnim performansama u prvom vremenskom trenutku, kombinacija sCD14, IL-16, CXCL12, CCL2 i sTNFR je korektno klasifikovala kognitivni status za 94% u drugom vremenskom trenutku. Uz dozvoljenu stopu greške od 20%, sCD14, CXCL12 i IL-6, korektno su klasifikovali 82%, uključujući sve subjekte u stabilno normalnoj grupi. Za subjekte sa smanjenim performansama u prvom vremenskom trenutku, CCL2, TNF-alfa, sCD14 i CX3CL1 klasifikovali su ispravno 92%. CCL2 i TNF-alfa ispravno su klasifikovali 81%, uključujući sve ljude u grupi stabilnog umanjenja.

Dva najčešće identifikovana biomarkera bili su sCD14 i CCL2. Oni su indikatori aktivacije monocita ili makrofage. Svi slučajevi neurokognitivne stabilnosti bili su ispravno klasifikovani.

Još jedna studija biomarkera poredila je neurokognitivni status kod 34 HIV pozitivnih pacijenata kod kojih je ART-om smanjen broj viralnih partikula sa 34 HIV negativnim kontrolnim pacijentima istih godina. Svaki pacijent je imao dve posete. Razlika između članova u paru nije primećena ali je zanimljivo da je od 13 subjekata koji su pokazali umanjeno pri prvoj poseti, 10 ostalo u tom stanju pri drugoj poseti, i svi osim jednog od 21 neuropsihološki normalnih subjekata ostalo je normalno. Subjekti koji su ostali u stanju umanjenja pokazali su malu promenu u osnovnom prilagođavanju nivoa sCD163, dok su oni koji su ostali normalni pokazali pad u osnovnom prilagođavanju sCD163 (srednja vrednost najmanjeg kvadrata: -1.1 naspram -280;  $p=0.056$ ).

### **Uloga centralne gojaznosti i dijabetesa**

Još jedna CHARTER pod-studija koju je izveo Allen McCutchan sa svojim kolegama ispitivala je odnos između dijabetesa, gojaznosti i pada kognitivnih funkcija kod

130 HIV-pozitivnih pacijenata.

Umanjenje neurokognitivnih funkcija dijagnostikovano je kod 40% učesnika. Starost i duže trajanje infekcije predviđali su umanjene. Takođe je u tu svrhu služio i obim struka ali je meren samo kod 55 učesnika. Nije bilo povezanosti sa BMI, HOMA ocenom (prognoza rezistencije na insulin) i nivoima leptina. Samostalno prijavljeni dijabetes bio je vezan sa umanjem funkcija kod pacijenata u ovoj pod-studiji. Ovo se suprotstavlja celoj CHARTER sličnoj analizi koja je našla povezanost kod pacijenata starijih od 55 godina ali ne kod pacijenata mlađih od 55 godina.

### Nivoi citomegalovirusa (CMV) i pad kognitivnih funkcija

*Letendre* i kolege su vršili ispitivanje 138 HIV pozitivnih ljudi radi određivanja povezanosti između CMV nivoa, neurokognitivnih karakteristika, bolesti i demografije. Koncentracije CMV antitela merene su pomoću enzimski povezanim imunosorbentnim ogledom (ELISA testom).

Viši nivoi CMV antitela povezani su starošću ( $r=0.23$ ;  $p=0.006$ ), manjom donjom granicom nivoa CD4 ćelija ( $r=-0.34$ ;  $p<0.0001$ ), ART upotrebom ( $p=0.004$ ), i najgorom globalnom ocenom deficita ( $r=0.17$ ;  $p=0.04$ ). Za pacijente koji nisu koristili ART veći nivoi CMV antitela vezani su takođe za veće nivoe HIV RNA u CSF-u ( $r=0.29$ ;  $p=0.05$ ) ali ne u plazmi. Multivarijantna analiza pokazala je da je najgora globalna ocena deficita vazana za veće nivoe CMV antitela, veći broj komorbidnih uslova, i interakciju između nivoa CMV antitela i HIV RNA plazme ( $p=0.02$ ).

Analize interakcije identifikovale su da su veći nivoi CMV antitela povezani samo sa najgorom globalnom ocenom deficita kod subjekata koji su imali nedetekta-

bilni HIV RNA u plazmi.

Autori zaključuju da su veći nivoi CMV antitela vezani za najgorim neurokognitivnim funkcionisanjem. Tvrde da njihovi nalazi imaju implikacije za raniju inicijaciju ART-a, za starenje HIV populacije, i za efekat CMV-a na HIV u centralnom nervnom sistemu. Takođe govore da su njihovi nalazi dodatka postojećim podacima koji ukazuju na to da CMV profilaksa može biti korisna.

Još jedan zaključak važan za starost i kognitivno funkcionisanje kod ljudi sa HIV-om dolazi iz ispitivanja više od 205 CHARTER pacijenata. Ovi pacijenti omogućili su 162 CSF i 230 uzoraka plazme. Koncentracije Tenofovir CSF ( $n=44$ ) povećavaju se mnogo oštrije sa godinama starosti u odnosu na plazmu ( $n=44$ ). Koncentracije efavirenza povećane su u CSF-u ( $n=66$ ) kod pacijenata starijih od 55 sa manjom oštrinom i stabilnijim povećanjem sa starošću za koncentracije u plazmi ( $n=77$ ). Koncentracija atazanavira u plazmi ( $n=109$ ) blago se smanjuje sa godinama dok koncentracija u CSF-u ( $n=58$ ) ostaje stabilna. Veće ARV koncentracije su takođe povezane sa najgorim neurokognitivnim funkcionisanjem, što prema stavu autora može ukazivati na neurotoksičnost leka. Zaključili su da je potrebno više podataka za starije HIV pozitivne ljude za potvrđivanje ovih rezultata.

**Pravilnik Evropskog AIDS Kliničkog Društva (EACS) za dijagnostikovanje nedovoljno osetljivog HAND-a**  
*Ignacio Perez-Valero* i kolege vršili su poređenje nedavno objavljenog EACS vodiča i HIV skale demencije (HDS) za dijagnostikovanje simptomatskog i nesimptomatskog HAND-a.

CHARTER-ova napredva neurobihevioralna procena koja uključuje nekoliko sati detaljnog testiranja korišćena je kao zlatni standard.

**Tabela 1: Specifičnost i osetljivost EACS-a i HDS-a u detektovanju simptomatskog i asimptomatskog HAND-a.**

Osetljivost %	Specifičnost %
EACS ispitivanja za simptomatski HAND	57 95
EACS ispitivanja za HAND	15 91
HDS ispitivanja za simptomatski HAND	52 64
HDS ispitivanja za HAND	50 73

Iako autori tvrde da ni EACS niti HDS ispitivanja nisu dovoljno osetljiva za detektovanje pomenutih slučajeva, zaključujući da je EACS osetljivost posebno loša ako se uzme u obzir pun obim HAND-a, oni nisu razmotrili da je EACS vodič utvrđen da omogućiti povećanu svest za jednostavne intervencije, bazirano samo na ograničenom

vremenskom periodu koji većina doktora ima sa pacijentima, a i da za mnoge doktore, procena NCI-a nije trenutno značajni aspekt upravljanja HIV-om. Ovaj rezultat ne predstavlja procene lake za upotrebu koje u roku od par minuta mogu razjasniti, čak i grubo, hitnost nekih slučajeva, ili koje nemaju svoj položaj u kliničkoj nezi.

### Komentar

**Efekat HIV-a na mozak ostaje važan aspekt nege i ovi podaci pomažu. Iako napredno HIV oboljenje uzrokuje HAND i demenciju, biološki mehanizmi su slabo shvaćeni. Da li HIV ili ARV doprinosi padu kognitivnih funkcija**

**kod asimptomatskih pacijenata, posebno pri većem nivou CD4 i/ili kontrolisana viraemija, sa ili bez ART-a, ostaje nejasno.**

**Rezultati iz CHARTER-a mogu pomoći predviđanju dijagnoze ali dokazi pod-kliničkih promena, iako zabrinjavajući, ne predlažu drugačije upravljanje, osim možda pažljivijeg posmatranja.**

**Veće stope kognitivnih problema kod HIV pozitivnih osoba u poređenju sa negativnim, čak i pri stabilnom ART-u, često su zbunjujuće i predstavljaju poteškoću prikladno određene kontrole.**

**Studije biomarkera iz CHARTER-a su zanimljive, ali s obzirom na veliki broj biomarkera koji su razmatrani, neke od njih mogu predstavljati slučajnu povezanost i njihovi rezultati i dalje moraju biti potvrđeni.**

**Studija koja prijavljuje povezanost između centralne gojaznosti, dijabetesa i NCI-a nije prijavila mogućnost obrnute posledičnosti – da je NCI možda doprineo lošoj ishrani, ali je to SAD studija pa je ishrana mogla biti regionalno normalna – ili da zajednički uzrok može biti odgovoran za NCI i dijabetes.**

**Iako su autori predložili da „izbegavanje ARV lekova koji indukuju centralnu gojaznost može zaštititi pacijente od ili obrnutnog umanjenja neurokognitivnih funkcija“ to je lako reći ali komplikovanije interpretirati sa bilo kojim stepenom preciznosti, s obzirom da je centralna lipohipertrofija povezana sa svim klasama ARVa i nije dokazano da bilo koji ARV pruža jasnu zaštitu.**

**Tri ključna pitanja ostaju bez odgovora: Da li pre-AIDS HIV infekcija značajno utiče na kognitivno funkcionisanje? Koji su dugoročni efekti HIV-a na kognitivno funkcionisanje? Da li raniji ART može poboljšati kognitivni ishod kod osoba koje žive sa HIV-om?**

**Nadamo se da će istraživanje START studije, koji sadrži pod-studiju neurologije, pružiti podatke sa većim CD4 nivoima (>500 ćelija/mm<sup>3</sup>), zajedno sa bilo kojim uticajem ranijeg ART-a. Pod-studija će imati 300 učesnika u svakoj grani.**

**Veća dominacija umanjenja kod HIV pozitivnih ljudi predlaže da neurokognitivna procena treba da bude definisana u pravilnicima i integrisana u rutinskoj nezi.**

Reference:

1. CHARTER. Welcome to CHARTER as a resource.  
<https://www.charterresource.ucsd.edu/index.php>
2. CHARTER. 2012. CHARTER investigators present at CROI 2012!  
[https://www.charterresource.ucsd.edu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=384:charter-investigators-present-at-croi-2012-&catid=81:current-news&Itemid=95](https://www.charterresource.ucsd.edu/index.php?option=com_content&view=article&id=384:charter-investigators-present-at-croi-2012-&catid=81:current-news&Itemid=95)
3. Blackstone K et al. 2012. How “asymptomatic” is HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment? 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 497.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/43369.htm>
4. Heaton R et al. 2012. Prevalence and predictors of neurocognitive decline over 18 to 42 Months: a CHARTER longitudinal study. 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 474.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44131.htm>
5. Heaton R et al. 2012. Asymptomatic mild HIV-associated neurocognitive disorder increases risk for future symptomatic decline: a CHARTER longitudinal study. 19th CROI, 2012, Seattle.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44173.htm>
6. Haughey N et al. 2012. A lipidomic analysis of CSF from HIV-infected subjects identifies metabolites that predict changes in cognitive performance. 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 472.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44953.htm>
7. Letendre S et al. 2012. A concise panel of biomarkers diagnoses and predicts neurocognitive status in HIV-infected individuals. 19th CROI, 2012, Seattle. Oral abstract 82.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44953.htm>
8. Burdo T et al. 2012. Elevated sCD163 Is a marker of neurocognitive impairment in HIV-infected individuals on effective ART. 19th CROI, 2012, Seattle. Oral abstract 81.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44841.htm>
9. McCutchan JA et al. 2012. Role of central obesity, diabetes, and metabolic variables in HIV-associated neurocognitive disorder. 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 490,  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44091.htm>
10. Letendre et al. 2012. Higher cytomegalovirus (CMV) antibody concentrations are associated with older age, lower nadir CD4+ cell counts, and worse global neurocognitive (NC) functioning in people with HIV disease. 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 466,  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44162.htm>
11. Croteau D et al. 2012. Older age is associated with higher antiretroviral concentrations in cerebrospinal fluid in HIV-infected individuals. 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 592.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44155.htm>
12. Perez-Valero I et al. 2012. Validation of the EACS guidelines 2011 Algorithm for detecting HAND in the CHARTER cohort. Paper 19th CROI, 2012, Seattle. Poster abstract 508.  
<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45345.htm>
13. UNC School of Medicine. Start neurology substudy.  
<http://www.med.unc.edu/neurology/divisions/neuroAIDS/clinical-research/start-1>

## SPOREDNI EFEKTI

### Veze između upotrebe tenofovira i bubrežnih komplikacija kod VA kohorte

Simon Collins, HIV i-Base

**Tenofovir je jedan od najšire korišćenih antiretrovirusnih lekova kod koga je prijavljen generalno nizak rizik od bubrežnih komplikacija. Međutim, bilo je određenih kontrolovanih podataka o potencijalu pojave bubrežnih komplikacija kod kumulativne upotrebe ili kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.**

Analiza obavljena na kohorti Udruženja ratnih veterana SAD-a (VA) objavljena četvrtog meseca 2012., izdanje o AIDS-u, je otkrila da je kumulativna upotreba tenofovira bila povezana sa bubrežnim komplikacijama koje se možda ne mogu poništiti. [1]

U periodu od 1997. do 2007. godine, kod više od 19.700 pacijenata koji se po prvi put leče (tzv. naivni pacijenti) je otkriveno da su počeli sa korišćenjem ART u VA kohorti. Ukoliko isključimo one bez ijednog ključnog parametra: CD4, virusno opterećenje, poseta nehospitalizovanog pacijenta, renalni markeri ili otkaz bubrega, uzorak ove studije se smanjuje na 10.841 pacijenta, od kojih je 4.303 koristilo tenofovir. Analiza perioda korišćenja prilagođena je za tenofovir koji nije odobren sve do 2001. godine: 85% pacijenata je koristilo tenofovir u periodu 2005.-2007.; 54% u periodu 2003.-2005., a 17% pre 2003. godine.

Promene bubrežne funkcije su određivane primenom jednog od naredna tri kriterijuma:

- 1) Proteinurija (biohemijska test traka za mokraću  $\geq 30$  mg/dL na dva uzastopna testa).
- 2) Brzo smanjenje funkcije bubrega ( $>3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> godišnje smanjenje tokom najmanje dve godine), i
- 3) Hronična bubrežna bolest (CKD) (eGFR  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> u dva navrata sa razmakom od najmanje 3 meseca).

Dodatne analize osetljivosti (senzitivnosti) su takođe obavljene za vreme-do-događaja (time-to-event) i za ozbiljnije bubrežne disfunkcije. Pacijenti sa proteinurijom

ili CKD na početku su isključeni iz ovih analiza. Odnosi rizika (hazard ratios) su izračunati uz prilagođavanje demografskim, vremenski-zavisnim i marginalnim strukturalnim modelima.

Prosečna starost je iznosila 46 godina (IQR 40-52), i aproksimativno 98% učesnika su bili muškarci. Kada je u pitanju etnička pripadnost, aproksimativno 50% učesnika su bili crnci, 40% belci i 10% ostali. Prosečni broj CD4 i virusno opterećenje pre tretmana su iznosili aproksimativno 200 (IQR 50–400) ćelija/mm<sup>3</sup> i 60,000 (IQR 15,000–220,000) kopija/mL.

Prevalencija komorbidnih stanja na početku (u grupi sa TDF i grupi bez-TDF) je obuhvatila hipertenziju (38% i 39%), dijabetes (6.8 i 7.9%), HCV (14 i 17%), pušenje (18% i 19%) i dislipidemiju (15% za obe grupe). Bubrežno oboljenje koje je bilo prisutno na početku terapije je obuhvatilo aproksimativno prosečno eGFR 96 (IQR 82–114) mL/min na 1.73 m<sup>2</sup>, sa 4.7% i 7.3% za eGFR  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> i 19% i 21% sa proteinurijom ( $>30$  mg/dL).

Prosečno trajanje praćenja pacijenta po pojedincu je iznosilo od 3.9 godina (za proteinuriju) do 5.5 godina (za CKD), tokom kog je zabeleženo 3,400 slučajeva proteinurije ( $>38,000$  pacijenata godišnje), 3078 sa brzim padom funkcije bubrega ( $>51,500$  pacijenata godišnje) i 533 CKD slučajeva ( $>56,400$  pacijenata godišnje). Međutim, za učesnike koji su koristili tenofovir zabeležena je prosečna izloženost terapiji od svega 1.0 godine (IQR 0.5-1.9). Pa je tako 25% ljudi koji su dostavili podatke koristilo tenofovir manje od 6 meseci, 50% manje od 12 meseci, a 75% manje od 2 godine. Maksimalna trajanje upotrebe tenofovira je iznosilo 6.3 godine. Pregled ovih grupa prikazan u Tabeli 1, objavljen u vidu dodatnih informacija, je važan za procenu stopa u grupama pacijenata koji koriste tenofovir i pacijenata koji ne koriste tenofovir, s obzirom da su rezultati u glavnom dokumentu zasnovani na odnosima rizika.



**Tabela 1: Pregled broja slučajeva i pacijenata godišnje (PY) po izloženosti tenofoviru**

Oboljenje	Broj slučajeva	PY	Stopa/1,000 pacijenata godišnje
<b>Proteinurija</b>			
Tenofovir nikada nije korišćen	2,646	32,421	81.6
Tenofovir je korišćen	754	5,711	132.0
<b>Brzo smanjenje funkcije</b>			
Tenofovir nikada nije korišćen	2,349	43,693	53.8
Tenofovir je korišćen	729	7,896	92.3
<b>Hronično bubrežno oboljenje</b>			
Tenofovir nikada nije korišćen	352	46,724	7.5
Tenofovir je korišćen	181	9,692	18.7

Svi ARV lekovi bili su uključeni u analizu, ali je samo za tenofovir otkrivena veća veza sa sva tri renalna markera, kod sve tri prilagođene analize, videti Tabelu 2. Kod vremenski-zavisne analize (prilagođavanje za ARV upotrebu pored početnih demografskih podataka), svaka godina izloženosti tenofoviru je bila povezana sa 34% većim rizikom od proteinurije (95%CI 25-45%,  $p <$

0.0001), 11% većim rizikom od brzog opadanja bubrežne funkcije (3-18%,  $p = 0.0033$ ), i 33% većim rizikom od CKD (18-51%;  $p < 0.0001$ ). Ispitivanje blago češćeg praćenja kod korisnika tenofovira nije uticalo na rezultate. Već postojeći bubrežni faktori rizika izgleda da nisu pogoršavali efekte tenofovira.

**Tabela 2: Veza između izloženosti tenofoviru i rizika pojave bubrežnog oboljenja.**

Demografski prilagođen model Odnos rizika (95% CI)	Vremenski-zavistan Cox model Odnos rizika (95% CI)	Marginalni strukturalni model Odnos rizika (95% CI)	
<b>Kumulativna izloženost tenofoviru (godišnje)</b>			
Proteinurija	1.30 * (1.22 – 1.37)	1.34 * (1.25 – 1.45)	1.24 * (1.17 – 1.32)
Brzi pad funkcije	1.1 * (1.11 – 1.24)	1.11 ** (1.03 – 1.18)	1.16 * (1.09 – 1.23)
CKD	1.44 * (1.30 – 1.60)	1.33 * (1.18 – 1.51)	1.36 * (1.22 – 1.51)
<b>Izloženost tenofoviru bilo kada</b>			
Proteinurija	1.70 * (1.57 – 1.85)	1.68 * (1.52 – 1.85)	1.51 * (1.36 – 1.66)
Brzi pad funkcije	1.51 * (1.39 – 1.64)	1.36 * (1.23 – 1.50)	1.36 * (1.23 – 1.50)
CKD	2.11 * (1.76 – 2.54)	1.71 * (1.38 – 2.12)	1.88 * (1.50 – 2.36)

Ostali ARI su pokazali slabije ili nekonzistentne veze sa pojavama bubrežnog oboljenja, a vredni napomenuti ritonavir i lopinavir/r povezan sa proteinurijom, atazanavir

povezan sa brzim padom bubrežne funkcije i indinavir povezan sa CKD. Videti tabelu 3.

**Tabela 3: Veza bubrežnih oboljenja sa upotrebom ART-a**Rezultati prikazani samo za antiretrovirusne lekove sa  $\geq 1$  statistički značajnim rezultatom

ARV	% poena sa izloženošću	proteinurija	p	Brzi pad funkcije	p	CKD	p
Tenofovir	39.7	1.34 (1.25 – 1.45)	<0.0001	1.11 (1.03 – 1.18)	0.0033	1.33 (1.18 – 1.51)	<0.0001
AZT	68.3	0.98 (0.93-1.03)	0.42	0.98 (0.93-1.02)	0.29	0.89 (0.81-0.98)	0.020
Efavirenz	49.0	0.94 (0.90-0.99)	0.026	1.01 (0.97-1.05)	0.64	0.88 (0.79-0.98)	0.018
Ritonavir	35.7	1.18 (1.09-1.27)	<0.0001	0.96 (0.89-1.04)	0.34	0.97 (0.84-1.14)	0.74
Indinavir	24.6	1.04 (0.99 – 1.09)	0.15	0.99 (0.95-1.04)	0.67	1.16 (1.06-1.27)	0.0019
Atazanavir	17.1	0.93 (0.79-1.08)	0.34	1.22 (1.07-1.40)	0.0035	0.96 (0.77-1.18)	0.69
Lopinavir/r	15.3	0.77 (0.68-0.86)	<0.0001	1.05 (0.94-1.17)	0.39	1.21 (0.91-1.60)	0.18
Saquinavir	10.7	0.91 (0.83-0.99)	0.035	1.00 (0.92-1.08)	0.97	0.89 (0.72-1.09)	0.24

Veza sa izloženošću tenofoviru je bila konzistentna za sve starosne i rasne podgrupe, kao i za sve početne komorbiditete osim dijabetesa i CKD, viralnog opterećenja, CD4 i BMI.

Među onima koji smanjili upotrebu tenofovira, rizik od

pojave bubrežnih oboljenja se nije povećavao niti smanjivao tokom prosečnog nastavka praćenja pacijenta od 1.2 godine. Prethodna upotreba tenofovira je bila povezana sa višim rizikom pojave svih komplikacija u odnosu na slučaj kada se tenofovir nije koristio.

## Komentar

Ova studija je široko prijavljena na osnovu statistički značajnih povećanja od 34% (proteinurija), 11% (brzi pad bubrežne funkcije) i 33% (CKD) godišnje izloženosti tenofoviru, nakon prilagođavanja za tradicionalne rizike za bubrežne komplikacije, sa povećanjima kod slučajeva korišćenja leka bilo kada, od 68%, 36% odnosno 71%.

Kao i kod svih medicinskih izveštaja, relativne stope (u ovom slučaju, odnosi rizika) se moraju takođe interpretirati zajedno sa podacima koji podržavaju apsolutne rizike povezane ujedno i sa korišćenjem tenofovira i sa nekorišćenjem tenofovira. Čak i ukoliko uzmemo u obzir generalno kratko trajanje upotrebe tenofovira i ograničeno trajanje praćenja nakon prekida upotrebe, i to što je ovo bila studija nad muškarcima, ovi rezultati su veoma važni, posebno kada ih podrže i ostale studije, kao što je D:A:D analiza predstavljena na CROI (videti ranija izdanja HTB-a). Mada optimalni način definisanja brzog pada bubrežne funkcije nije jasan, izabrani markeri deluju razumno iako ostale grupe (uključujući D:A:D) koriste drugačije kriterijume.

Iako nije jasno da li postoji nekakav minimalni broj eGRF mera potreban za izračunavanje stope pada bubrežne funkcije na godišnjem nivou, epizode hospitalizacije pacijenata kao ni mnoge druge studije nisu bile u stanju da to otkriju. Sa ograničenim nastavkom praćenja pacijenata, teško je razdvojiti efekat „izloženosti bilo kada“ od „kumulativne izloženosti“ (pa čak i sa dužim praćenjem pacijenta, to nije uvek jednostavno), ali će to postati jasnije u budućim analizama. Pošto bubrežna funkcija nije uvek procenjivana tokom početka HAART perioda, pacijenti sa ovim ranim podacima su možda imali ostale bubrežne komplikacije koje su zahteva nadzor. Međutim, rezultati se nisu u velikoj meri promenili kada su pacijenti iz perioda pre 2001-e isključeni iz analize.

Mada metoda podešavanja marginalnih strukturalnih modela može biti nejasna, donekle je ohrabrujuće to što su slični rezultati otkriveni za sva tri modela, ukazujući na to da su rezultati snažni po pitanju odabira metodološkog pristupa.

Doživljeni rizik od tenofovira i bubrežnih komplikacija je jasno uticao na izbor rane promene leka i objašnjava nepostojanje veza sa uznapredovalim stadijumima CKD-a.

## Reference:

Scherzer R et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 26(7):867-875, April 24, 2012. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f  
[http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/04240/Association\\_of\\_tenofovir\\_exposure\\_with\\_kidney.12.aspx](http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/04240/Association_of_tenofovir_exposure_with_kidney.12.aspx)

## PEDIJATRIJSKA NEGA

### Odlaganje ART (antiretroviralne terapije) u djetinjstvu može smanjiti dugoročni broj CD4 ćelija u odrasloj dobi

Polly Clayden, HIV i-Base

Odluka da se započne sa ART kod djece se donosi u odnosu na uzrast i procenat ili broj CD4 ćelija. Preporuke su zasnovane na pretpostavljenom kratkoročnom riziku od morbiditeta i mortaliteta. Početak primjene ART se može odložiti kod djece sa CD4 vrijednostima iznad dozvoljenih graničnih pragova kako bi se izbjegla toksičnost, rezistencija i neki od praktičnih problema povezanih sa primjenom ART kod djece.

Istraživači iz ICH i PENTA grupe ukazuju na to da trenutne vodilje pretpostavljaju da takvo odlaganje početka terapije nema dugoročne štetne posledice. U dokumentu objavljenom prije štampe u *JID*, 28-og decembra navodi se da dokazi ukazuju na postojanje razlika između djece i odraslih u nivou repopulacije T-ćelija zbog veće aktivnosti grudne žlijezde. Nekoliko pedijatrijskih studija pokazuje da je lošija obnova broja CD4 ćelija pri ART-u povezan sa starijim uzrastom i nižim brojem CD4 ćelija na početku tretmana. Koristeći longitudinalne podatke iz PENTA 5 studije i nelinearne modele sa kombinacijom efekata, grupa je ispitala odnose između uzrasta, broja CD4 ćelija na početku tretmana i repopulacije CD4 ćelija. Pored potvrde prethodno opisanih veza, njihovi nalazi ilustruju i važnost naivne subpopulacije za ovu obnovu i ispituju posljedice kod ART-naivne djece (kod kojih se po prvi put primjenjuje ART) različitog uzrasta i sa različitim brojevima CD4 ćelija.

PENTA 5 test je procjenjivao različite ARV režime kod perinatalno inficirane, djece kod kojih se po prvi put primjenjuje tretman. Među 127 djece kod kojih je započet tretman, prosječna starost na početku tretmana je bila 5.3 (IQR 2.4 do 8.6) godina; CD4 broj je iznosio 620 (IQR

343 to 912) ćelija/mm<sup>3</sup>; z-ocjena (koja pokazuje nivo zabilježenog broja CD4 ćelija unutar očekivane raspodjele kod HIV-negativne djece istog uzrasta, rođene od strane HIV-pozitivnih majki, izražena u uslovima standardne, normalne raspodjele) je iznosila -2.3 (IQR -4.1 do -1.3) a trajanje praćenja je iznosilo 5.7 (IQR 5.1 do 6.5) godina.

Kod multivarijantnog modela istraživači su procijenili da je z-ocjena kod djece prije tretmana bila za  $0.41 \pm 0.07$  (tačkasta procjena  $\pm$  standardna greška) niža za svaku dodatnu godinu na početku tretmana a da je dugoročna z-ocjena bila za  $-0.5 \pm 0.03$  niža za svaku dodatnu godinu na početku tretmana, obje vrijednosti uz  $p < 0.001$ . Pored ovih efekata, postojala je snažna pozitivna veza ( $p < 0.001$ ) između z-ocjene prije tretmana i dugoročne z-ocjene – odnosno, djeca sa z-ocjenom ispod (ili iznad) prosjeka za svoj uzrast prije tretmana su i dalje imala niže (ili više) prosječne ocjene i na dugi rok.

Broj naivnih i memorijskih CD4 ćelija je belježen u podstudiji koja je obuhvatila 26 djece. Ova analiza je otkrila da se rekonstitucija T-ćelija (obnova) kod ove djece obavljala prije svega iz grupe naivnih ćelija uz komparativno manje povećanje broja memorijskih ćelija, mada u bržem vremenskom okviru. Međutim, ovaj potencijal za obnovu preko naivne grupe ćelija se očigledno sve više smanjuje sa uzrastom i/ili trajanjem infekcije. Ilustrovani model je ukazao na to da trenutno preporučeni granični prag za početak tretmana kod mlađe djece rezultuje u većem broju CD4 ćelija na dugi rok nego kod starije djece. Stoga vodilje za stariju djecu možda nisu optimalne za održavanje broja CD4 ćelija u odrasloj dobi.

## Reference:

Lewis J et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *JID*. Published ahead of print 28 December 2011.

## LOKALNE STRANE

### Dostupnost ARV terapije: koje lijekove imamo u regiji?

Za uspješno liječenje HIV-a vrlo je važno imati na raspolaganju što više lijekova različitih klasa pomoću kojih se rade kombinacije od dva, tri ili četiri lijeka. Ako se sjetimo još prije 10ak godina pacijent koji ima HIV morao je dnevno popiti i do 10 tableta kako bi mogao smanjiti viremiju i podignuti broj limfocita CD4. Danas u svijetu postoji jedna pilula koja u sebi sadrži kombinaciju 4 lijeka i uzima se jednom dnevno. Već nekoliko godina dostupna je i kombinacija od tri lijeka u jednoj tableti koja se također uzima jednom dnevno. No za našu regiju ni jedna ni druga kombinacija jedne tablete dnevno nije dostupna. Zašto? Na različitim mjestima dobiti ćete različite odgovore (da su ti lijekovi preskupi, da nema potrebe za njima, da je registracijski proces predug i prespor) koji vas na kraju dovedu do jedinog logičnog zaključka: da smo premalo tržište te da nekima jednostavno nije stalo da ti lijekovi dođu. Zbog čega? Pa kad ponudite svu pomoć i podršku oko registracijskog procesa farmaceutskim tvrtkama, objasnite potrebu za određenim lijekom ministarstvu zdravlja te pojasnite „cost benefit“ novoga lijeka zdravstvenom osiguranju, ne dogodi se ništa. Sve stoji na

istom mjestu, a to je da je lijek nedostupan onima kojima je potreban. Možda svima njima treba ponovno naglasiti da jedna ili dvije tablete dnevno nasuprot 4 ili 6 tableta dnevno nije kompromis osoba koje žive s HIV-om nego životna potreba koja među inima uz uspješnost liječenja ima još jednu dobru «nuspojavu» a to je poboljšanje kvalitete života. I mi moramo također biti realni i naglasiti da ne mogu svi uzimati kombinaciju lijekova s jednom tabletom dnevno. Realnost je takva da nekima to neće odgovarati (uglavnom zbog nuspojava) ali to ne znači da lijek mora biti nedostupan. U tablici koja slijedi vidjet ćemo kakva je zastupljenost određenih lijekova u našoj regiji. Čovjek bi rekao da imamo izbora, i imamo ga, ali imamo li dovoljno? Svakako imamo potrebu za novijim lijekovima. Noviji lijekovi često znaju biti „life saving therapy“ ili terapija koja spašava život i baš zbog toga oni moraju biti dostupni, jer nama je važan svaki čovjek! Albert Schweitzer, njemački liječnik, glazbenik i teolog, te dobitnik Nobelove nagrade za mir, jednom je rekao: „*Odgovorni smo za sve što možemo učiniti za čovjeka, bio nam on poznat ili ne*“.

Generičko ime (Aktivna/e supstanca/e)	Ime leka	Vrsta leka	Bosna i Hercegovina		Crna Gora		Hrvatska		Srbija	
			Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi
3TC (lamivu- dine)	Epivir	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Abacavir	Ziagen, Epzicom	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AZT (zidovu- dine)	Retrovir, Zidosan	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ddI (didanos- ine)	Videx	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tenofovir DF	Viread	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)	✓	✓			✓*	✓*	✓	✓*
FTC (emtricit- abine)	Emtriva	nukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NRTI)								
Atazanavir	Reyataz	Inhibitor proteaze (PI)								
Darunavir	Prezista	Inhibitor proteaze (PI)					✓	✓	✓	
Fosamprenavir	Telzir, Levixa	Inhibitor proteaze (PI)							✓	✓
Indinavir	Crixivan	Inhibitor proteaze (PI)	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Nelfinavir	Viracept	Inhibitor proteaze (PI)	✓	✓						
Ritonavir	Norvir	Inhibitor proteaze (PI)	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Saquinavir	Invirase	Inhibitor proteaze (PI)	✓	✓	✓	✓			✓	✓
Tipranavir	Aptivus	Inhibitor proteaze (PI)								
Efavirenz	Sustiva, Stocrin	nenukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NNRTI)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Etravirine	Intelence, TMC-125	nenukleozidni inhibitori rever- zne transkriptaze (NNRTI)					✓		✓	

\*Samo za terapiju HBV

Generičko ime (Aktivna/e supstanca/e)	Ime leka	Vrsta leka	Bosna i Hercegovina		Crna Gora		Hrvatska		Srbija	
			Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi	Licen- ciran	Na listi
Nevirapine	Viramune	nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)	✓	✓			✓	✓	✓	✓
Rilpivirine	Edurant, TMC-278	nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)								
Raltegravir	Raltegravir	Inhibitor Integraze (INI)			✓	✓	✓	✓	✓	
Stavudine	Zerit	nenukleozidni aktivni inhibitori reverzne transkriptaze (NARTI)			✓	✓				
T-20 (enfuvirtide)	Fuzeon	Inhibitor ulaska							✓	✓
Maraviroc	Celsentri, Selzentry	CCR5 inhibitor					✓		✓	
efavirenz + tenofovir + FTC	Atripla	kombinacija fiksnih doza								
kombinacija fiksnih doza	Combivir	kombinacija fiksnih doza	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
rilpivirine + tenofovir + FTC	Eviplera	kombinacija fiksnih doza								
lopinavir + ritonavir	Kaletra, Aluvia	kombinacija fiksnih doza	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3TC + abacavir	Kivexa	kombinacija fiksnih doza	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3TC + abacavir + AZT	Trizivir	Trizivir			✓	✓			✓	
tenofovir + FTC	Truvada	kombinacija fiksnih doza	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
tenofovir + FTC + elvitegravir + cobicistat	Quad	kombinacija fiksnih doza								

Zanimljivo je vidjeti koje kombinacije ARV lijekova se najčešće koriste u praksi. Iskustva u regiji su različita ali na kraju će vam svaki liječnik koji liječi osobe koje žive s HIV-om reći isto: potrebni su nam noviji, učinkovitiji lijekovi ali istovremeno i nesmetana kontinuirana nabavka svih trenutno registriranih potrebnih lijekova koji su se nažalost našli na udaru famozne ekonomske krize. U tome im je potrebna pomoć zajednice a posebno aktivista da se to i ostvari. Pa pogledajmo поблише i pojedinačno

Češće kombinacije bile su:

Kombinacija	N	%
KVXEFV	134	23.5
KVXLPV	104	18.3
CBVLPV	72	12.6
CBVEFV	62	10.9
CBVNVP	43	7.5
TVDEFV	32	5.6

Legenda: CBV=koformulirani AZT/3TC; KVX=koformulirani ABC/3TC; TVD = koformulirani TDF/FTC; EFV –efavirenz; LPV, lopinavir/r; NVP – nevirapin; D4T - stavudin; 3TC – lamivudin, ABC – abacavir, AZT-zidovudine.

#### BOSNA I HERCEGOVINA

U Bosni i Hercegovini tri klinike pružaju zdravstvenu njegu bolesnicima u Sarajevu, Tuzli i Banja Luci. Bolesnici koji prvi put započinju s terapijom najčešće dobivaju kombinaciju TVD/EFV ili TVD/LPV ili KVX/EFV. Što se tiče bolesnika koji imaju iskustva sa uzimanjem terapije, tada se obično CBV mijenja sa TVD ili KVX, a u slučaju virusološkog neuspjeha zamijeni se i treći lijek: EFV sa LPV ili obratno, zavisno koji je lijek bio inicijalno uključen.

zemlje u regiji, koje najčešće kombinacije lekova se koriste:

#### HRVATSKA

Prema podacima iz 2011. godine u Hrvatskoj je 570 bolesnika uzimalo ART. Ukupno je bilo propisano 41 različita kombinacija. U toku iste godine 69 osoba je započelo ART. Njima je bilo propisno 11 različitih početnih kombinacija.

Češće inicijalne kombinacije bile su:

Kombinacija	N	%
TVDEFV	15	21.7
KVXLPV	12	17.4
KVXEFV	9	13.0
CBVNVP	8	11.6
CBVEFV	8	11.6
D4T3TCNVP	7	10.1

#### CRNA GORA

Najčešća kombinacija koju propisuju infektolozi u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici osobama koje imaju potrebu za antiretrovirusnom terapijom je KVX/EFV.

#### SRBIJA

U Srbiji se liječenje preko tisuću osoba koje žive sa HIV-om obavlja u četiri centra, na infektivnim klinikama u Beogradu, Novom Sadu, Kragujevcu i Nišu. Početna kombinacija ART je najčešće KVX/EFV, a kod onih kod kojih se liječenje pokazalo neuspješnim to je LPV/ABC/AZT.

## Da li trideset godina kasnije naziremo svetlost na kraju tunela?

**Đorđe Jevtović,**  
**načelnik odeljenja za HIV/AIDS, Klinike za infektivne i tropske bolesti,**  
**Kliničkog centra Srbije**

Pisana istorija epidemije AIDS-a je zvanično počela u junu 1981. godine, kada je u Kaliforniji saopšteno o pet slučajeva P. carinii pneumonije. Danas znamo da je ova epidemija potmulo tinjala i više prethodnih decenija. Takođe je sasvim izvesno da će potrajati i u ovom, tek započetom veku i bićemo svedoci novih dostignuća, ali i novih strahova od ove bolesti, kojoj je u istoriji medicine, ne samo metaforički, rival jedino "crna smrt".

Sindrom stečene imunodeficijencije (na francuskom "syndrome d'immuno-deficence acquise - "SIDA, ili "acquired immunodeficiency syndrome", AIDS, na engleskom) je terminalni stadijum hronične infekcije virusom humane imunodeficijencije ("human immunodeficiency virus", HIV). Od prodora HIV-a u organizam, pa do razvoja AIDS-a obično protekne više godina, čak i preko 15, iako je opisana i vrlo kratka inkubacija - od

nekoliko meseci. Ove razlike u dužini trajanja asimptomatske faze infekcije su najverovatnije genetski uslovljene, individualne razlika u odgovoru odbrambenog sistema čoveka na HIV.

Tokom protekle tri decenije epidemija HIV infekcije i AIDS-a je nadmašila sve početne prognoze o njenim razmerama i uticaju na različite aspekte života humane populacije. AIDS, ne samo da je stekao primat najznačajnije stečene imunodeficijencije, već je, posebno u zemljama Trećeg sveta, doveo do dramatičnog skraćanja životnog veka, uz pogubni uticaj na sadašnji i budući ekonomski razvoj tih, već i tako siromašnih, zemalja. U zemljama razvijenog zapada, u kojima je od 1996. godine široko dostupna visoko-aktivna antiretrovirusna terapija ("highly active antiretroviral therapy", HAART), registrovan je značajan pad morbiditeta i mortaliteta od AIDS-a. Međutim, ovaj pad je dostigao plato koji se poslednjih godina održava, nagoveštavajući da je i najoptimističkiji scenarijo o efikasnosti i dostupnosti antiretrovirusne terapije dostigao težnje pacijenata i njihovih lekara da se sa HIV-om "normalno" živi.

Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), krajem 2011. godine je oko 33 miliona ljudi širom sveta živelo sa HIV infekcijom, od kojih su mnogi već oboleli od AIDS-a. Od tog broja dve trećine je u zemljama Podсахarske Afrike, gde se procenjuje da svaki 12. stanovnik ima HIV infekciju ili AIDS. Takođe se procenjuje da je od početka epidemije preko 20 miliona ljudi umrlo od ove bolesti. No, još je pesimističnije saznanje da je u populaciji ljudi od 15-59 godina, u najproduktivnijem periodu života, AIDS vodeći uzrok smrti. U zemljama u razvoju, posebno centralnoafričkim, epidemija AIDS-a već ima ogroman uticaj na demografske karakteristike stanovništva, a gubitak prevashodno radno sposobnih ima ogroman uticaj na dalji ekonomski razvoj ovih zemalja. Iako je u visoko industrijski razvijenim zemljama zapadne hemisfere HIV infekcija i AIDS značajno manji zdravstveni problem, ipak je u mnogim velikim gradovima Zapadne Evrope, Severne Amerike i Australije, AIDS je postao vodeći uzrok smrti u populaciji odraslih. I pored značajnih napora koji su učinjeni da se epidemija HIV infekcije suzbije, smatra se da je tokom 2010. u celom svetu, svakodnevno bilo oko 7000 novoinficiranih, a skoro 6000 ljudi je dnevno umiralo od AIDS-a.

Ako se osvrnemo na hronologiju dvadesetpetogodišnje borbe sa AIDS-om, ne možemo a da ne prepoznamo fascinantno odgovor bazičnih biomedicinskih nauka na novi izazov. Imunologija i virusologija su tako postavile scenu za kliničko-istraživački rad koji je, brže i efikasnije nego ikada ranije u istoriji farmakoterapije, doveo do napretka, ovoga puta, antivirusne terapije i bili smo svedoci poboljšanja kvaliteta života svojih pacijenata. Sa uvođenjem HAART u kliničku praksu, pred kraj devedesetih, u razvijenim zemljama, bljesnula je nada spasa. HAART je pokazala da je i moguć oporavak imunske

funkcije, što se, opet metaforički, gotovo može porediti sa biblijskom pričom o Lazaru. Terapija je uspešna, ali, ipak, dramatični pad morbiditeta i mortaliteta od ove bolesti, za oko 80%, se registruje samo u zemljama razvijenog zapada. HAART je dostupna i u Srbiji od 1997. godine, a pacijenti je mogu dobiti u sklopu zdravstvenog osiguranja, s tim što je izbor lekova manji nego u razvijenim evropskim zemljama. Noviji i vrlo skupi lekovi, za sada nisu dostupni, tako da je kod jednog malog procenta pacijenata, kod kojih postojeći lekovi više nisu delotvorni, nastavak lečenja moguć samo putem stranih donacija. Polovinom 2012. godine, u Srbiji se leči oko 1300 pacijenata savremenom antiretrovirusnom terapijom. Analizirajući uspešnost HAART tokom proteklih 14 godina, zaključili smo da je verovatnoća desetogodišnjeg preživljavanja oko 90%, a smrtnost je bila oko 11%. Ovi su rezultati kompatibilni sa onima iz razvijenih zemalja, uprkos mnogim ograničenjima s kojima se susreću lekari koji, u Srbiji, leče HIV infekciju.

Danas je izvesno da je svima koji su inficirani neophodna doživotna HAART, ali s njom je HIV infekcija postala hroničan bolest s kojom se živi, a ne od koje se sigurno umire. Zbog razvoja rezistencija HIV-a na lekove, "magija" HAART kod mnogih više "ne deluje". Ipak, ovoga puta sa više optimizma, verujemo da će trka sa HIV-om biti maraton kroz 21. vek, ovoga puta već i sa naznakama o mogućem izlečenju.

Kombinovana antivirusna terapija lekovima iz različitih klasa antiretrovirusnih lekova, kad je dostupna, kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju, uspešna je kod većine lečenih. Iako se u Srbiji optimalni virusološki uspeh HAART postiže kod preko 90% lečenih, samo je kod 2/3 moguća i imunska rekonstitucija. Jedna trećina HIV-om inficiranih, kod kojih je postignut zadovoljavajući virusološki terapijski uspeh, ipak živi dugo s subkliničkom imuodeficijencijom s rizikom da obole od oportunističkih infekcija i/ili tumora. Za sada nema zvaničnih preporuka kako terapijski-imunomodulatorno uticati na imunodeficijenciju. U svim slučajevima terapijskog uspeha je ipak neophodna doživotna HAART, budući da se do sada poznatim antiretrovirusnim lekovima ne može postići eradikacija virusa. ART je povezana sa značajnom toksičnošću, koja i sama po sebi može ugroziti život. U cilju smanjenja toksičnosti je moguće, farmakogenetskim analizama proceniti koji bi lekovi sa aspekta farmakokinetike bili odgovarajući i u kojim dozama, za pojedinačnog pacijenta. Pored toksičnosti, značajni su problemi, komplikacija, razvoj rezistencije HIV-a na lekove, dostupnost lekova, i njihova visoka cena. SZO procenjuje da oko 10% HIV-om inficiranih, širom sveta, kojima je ART potrebna, ima i dostupno lečenje. Zbog svega navedenog, naredni je cilj u strategiji antiretrovirusne terapije, postići eliminaciju rezervoara preostalog virusa u organizmu i konačno završiti lečenje. I zaista, poput lečenja drugih infektivnih bolesti, konačni cilj je izlečiti inficirane i pronaći protektivnu vakcinu za neinficirane. Za sada je



poznato da su dugoživeći, neaktivirani CD4+ limfociti memorijskog fenotipa, najvažniji rezervoar virusa, ali još uvek ne postoje rezultati kliničkih studija koji bi ukazali koji bi to novi lekovi bili potrebni i dovoljni za konačno

izlječenje. Za sada nije u potpunosti razjašnjena priroda protektivnog imuniteta za HIV, što uz veliku varijabilnost kvazisojeva virusa, još uvek udaljava naučnike od otkrića vakcine.

## Subklinička karotidna ateroskleroza povezana je s HIV-infekcijom i niskim stupnjem pridržavanja mediteranskoj prehrani

**Klaudija Višković, George W. Rutherford,  
Gabriel Sudario, Lorna Stemberger, Josip Begovac**

Predstavljamo studiju izloženu na Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI), u vidu poster-prezentacije, broj 811, od strane naučnih radnika iz regije.

### Uvod

B-mod ultrazvuk visoke rezolucije omogućava procjenu debljine kompleksa karotidne intime-medije (engl. Carotid Intima Media Thickness-CIMT), čije zadebljanje predstavlja rani marker ateroskleroze i ukazuje na povećan rizik razvoja koronarne i cerebralne arterijske bolesti (1). Karotidni plak je povezan s tradicionalnim rizičnim čimbenicima i ima veću prediktivnu vrijednost za razvoj infarkta miokarda nego moždanog infarkta (2). Mediteranska prehrana predstavlja zdrav način prehrane koji štiti od razvoja kardiovaskularnih bolesti (3). Karakterizirana je povećanom potrošnjom mahunarki, voća i povrća te maslinovog ulja, umjerenom potrošnjom ribe i crnog vina te niskom potrošnjom crvenog mesa i mesnih prerađevina, vrhnja i slatkiša.

### Ciljevi istraživanja

- procjena utjecaja prehrambenih navika, osobito pridržavanja mediteranskoj prehrani na vrijednosti CIMT-a u bolesnika zaraženih HIV-om i nezaraženih ispitanika koji čine kontrolnu skupinu
- povezanosti HIV-infekcije i subkliničke ateroskleroze

### Metode rada

U istraživanje je bio uključen 131 ispitanik inficiran HIV-om  $\geq 18$  godina, bez ranije preboljelih kardio-vaskularnih bolesti i 131 nezaraženi ispitanik iz kontrolne skupine. Kriteriji isključenja za ispitanike obje skupine bili su: demencija, akutna bolest, trošenje lijekova koji modificiraju metabolizam lipida i glukoze (npr. inzulin i statini) kao i diuretika te kortikosteroida. Također smo isključili ispitanike s poznatom alergijom na orašaste plodove, maslinovo ulje, ribu i morske plodove. CIMT smo mjerili uporabom visokofrekventne linearne sonde u B-modu. Prisutnost subkliničke ateroskleroze smatrali smo pozitivnom ako je ispitanik imao  $CIMT \geq 0,9$  mm ili je imao vidljiv plak

u karotidnoj arteriji. Stupanj pridržavanja mediteranskoj prehrani utvrđivali smo uporabom upitnika od 14 bodova i rezultat bodovanja smo dihotomizirali prema medijanu (4). Istraživali smo također i tradicionalne rizične čimbenike za razvoj ateroskleroze: dob, pušački status, spol, obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih rizika, hipertenziju i HIV-status. Svi su ispitanici prije uključivanja u istraživanje potpisali informirani pristanak.

### Rezultati istraživanja

Subklinička ateroskleroza je utvrđena u 87 (33,2%) od 262 ispitanika. Utvrdili smo niski stupanj pridržavanja mediteranskoj prehrani (broj bodova  $< 4$ ) češće prisutan u nezaraženih ispitanika kontrolne skupine (50%), nego u ispitanika zaraženih HIV-om (34%) ( $p=0,006$ ). U ispitanika  $\geq 45$  godina utvrdili smo veću učestalost subkliničke ateroskleroze u zaraženih HIV-om u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine (40 od 71 naspram 40 od 100;  $p=0,035$ ). U modelu multivarijatne analize niski stupanj pridržavanja mediteranskoj prehrani bio je značajno udružen s razvojem subkliničke ateroskleroze (OR 2,5, 95%CI 1,2 -5,0;  $p=0,010$ ), zajedno s pušenjem (OR 3,5), hipertenzijom (sistolički tlak  $> 140$  mm Hg) (OR 2,8) i muškim spolom (OR 2,4). U dobi od 55 godina multivarijatni model analize pokazao nam je da osobe zaražene HIV-om imaju omjer izgleda razvoja subkliničke ateroskleroze 2,3 puta veći (95% CI 1,1 do 4,8) u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine ( $p=0,031$ ).

### Zaključci

- Niski stupanj pridržavanja mediteranskoj prehrani predstavlja neovisni prediktor razvoja subkliničke ateroskleroze
- HIV-infekcija je bila neovisno udružena sa subkliničkom aterosklerozaom u osoba zaraženih HIV-om
- Prehrambene intervencije u smislu pridržavanja mediteranskoj prehrani mogu rezultirati u manjem stupnju subkliničke ateroskleroze.

## Pregled naučnih radova iz regije u 2012. godini prema bazi PubMed

1. Grgić I, Zidovec Lepej S, Lunar M, Poljak M, Vince A, Baca Vrakela I, Planinić A, Seme K, Begovac J.

**The prevalence of transmitted drug resistance in newly-diagnosed HIV-infected individuals in Croatia: the role of transmission clusters of men who have sex with men carrying T215S surveillance drug resistance mutation.**

AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Aug 20. PubMed PMID: 22906365.

2. Daković Rode O, Markotić A, Kujundžić Tiljak M, Zidovec Lepej S, Begovac J.

**Serum apoptosis markers in HIV-infected patients with human herpes virus type 8 and herpes simplex virus type 2 co-infection.**

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul 27. PubMed PMID: 22837067.

3. Božićević I, Lepej SZ, Rode OD, Grgić I, Janković P, Dominković Z, Lukas D, Johnston LG, Begovac J.

**Prevalence of HIV and sexually transmitted infections and patterns of recent HIV testing among men who have sex with men in Zagreb, Croatia.**

Sex Transm Infect. 2012 May 24. PubMed PMID: 22628664.

4. Dragović G, Jevtović D.

**The role of nucleoside reverse transcriptase Inhibitors usage in the incidence of hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV/AIDS patients.**

Biomed Pharmacother. 2012 Jun;66(4):308-11. 2012 May 15.

PubMed PMID: 22658063.

5. Dragović G, Jevtović D.

**Report on the 13th European AIDS Conference/ EACS.**

Vojnosanit Pregl. 2012 Jan;69(1):98-9. PubMed PMID: 22397305.

6. Bjekić M, Marković M, Šipetić S.

**Clinical manifestations of primary syphilis in homosexual men.**

Braz J Infect Dis. 2012 Jul;16(4):387-9. PubMed PMID: 22846130.

7. Bjekić M, Marković M, Salemović D, Šipetić S.

**Syphilitic alopecia in HIV infected homosexual men: case reports.**

Acta Dermatovenerol Croat. 2012;20(1):48-50. PubMed PMID: 22507477.

8. Jadranin Z, Šuljagić V, Todorović V, Trkuljić M, Vučetić D.

**HIV/AIDS and other sexually transmitted infections among military members of the Armed Forces of Serbia.**

Vojnosanit Pregl. 2012 Jan;69(1):43-8. Serbian. PubMed PMID: 22397296.

9. Ciccozzi M, Lai A, Ebranati E, Gabanelli E, Galli M, Mugoša B, Vratnica Z, Vujošević D, Laušević D, Ciotti M, Cella E, Lo Presti A, Zehender G.

**Phylogeographic Reconstruction of HIV Type 1B in Montenegro and the Balkan Region.**

AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Apr 3. PubMed PMID: 22364163.

10. Stanojević M, Alexiev I, Beshkov D, Gökengin D, Mezei M, Minarovits J, Otelea D, Paraschiv S, Poljak M, Zidovec-Lepej S, Paraskevis D.

**HIV 1 molecular Epidemiology in the Balkans: a melting pot for high genetic diversity.**

AIDS Rev. 2012 Jan-Mar;14(1):28-36. Review. PubMed PMID: 22297502.

Reference:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

## INTERVJU

**Benjamin Collins - Jugoistočna Evropa treba više pozitivne pažnje!**

**Ben Collins je jedan od pionira aktivizma u oblasti HIV/AIDS-a. Još od ranih osamdesetih – od pojave epidemije HIV-a u SAD-u – aktivirao se kako volonter, pacijent u studijama, saradnik u nevladinim organizacijama i kasnije konsultant.**

**U Evropu dolazi 2000. godine, tačnije seli se u London, odakle nastavlja svoj aktivistički rad i osniva zajedno sa dr Mike Youle-om, HIVTRI – inicijativu za HIV treninge, a kasnije i International HIV Partnerships – IHIVP.**

**Radio je na brojnim projektima u Evropi, Indiji, Turskoj i Iranu, a od 2006. godine se intenzivno aktivirao u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi, gde saraduje sa drugim HIV aktivistima, lekarima, organizacijama i institucijama. Doprineo je uspehu brojnih projekata u našem regionu, i učestvovao u organizaciji EACS konferencije u Beogradu.**

**Imali smo prilike da porazgovaramo s njim, zamolimo ga da podeli njegova iskustva sa našim čitaocima i pitamo ga kako vidi situaciju u našem regionu.**

**G-dine Collins, možete li nam reći kada Vam je dijagnosticiran HIV?**

Dijagnoza mi je postavljena u San Francisco-u 1986. godine, ali sam se inficirao HIV-om 1981. ili 1982.

**Kako ste se tada osećali?**

Lekar me je nazvao dok sam bio na poslu. Bio sam u šoku, ali nisam bio iznenađen, pošto smo već znali da su mnogi od nas u San Francisku HIV pozitivni. Malo sam plakao i napustio sam svoje dotadašnje snove. Nakon toga sam se vratio na posao.

Možda sada to zvuči neobično, ali je to bilo potpuno odvratno doba. Polovina gej ljudi u San Francisku su saznali da su HIV pozitivni. Bili smo na smrt preplašeni - doslovce. Mnogi moji prijatelji su već bili umrli. Podrška od države skoro da nije postojala, pa su se mnogi borili za goli život.

Prošle godine je na festivalu gej filma, „Merlinka“, prikazan film “We Were Here” (Bili smo tu), koji na divan način govori o tom dobu. Verujem da se film može naći na internetu.

**Kada ste počeli sa korišćenjem terapije?**

Tokom kasnih osamdesetih i ranih devedesetih sam uzi-

mao dosta raznih, ranih, slabih lekova. Počeo sam da koristim efektivnu kombinovanu terapiju 1998. godine, kada sam se ozbiljno razboleo, i od tada sam na terapiji.

**Nakon što ste se preselili u Evropu, kako Vam deluju razlike u terapiji u SAD-u i u Evropi?**

Evropa ima ekipu lekara koji leče HIV koji su vrlo spremni na saradnju, kao i EACS-ove vodiče za lečenje HIV-a. To je od velike pomoći.

Terapiju u Londonu dobijam u javnoj klinici za HIV (dok kod lekara opšte prakse odlazim u kliniku u svom komšiluku). Zdravstvena zaštita je bolje organizovana u Velikoj Britaniji nego u SAD-u. Svako kome treba terapija za HIV u Velikoj Britaniji je i dobije. U SAD-u nije tako.

**Kada ste se uključili u HIV aktivizam?**

Počeo sam kao volonter još tokom osamdesetih na SOS telefonu – davao informacije, opovrgavao glasine, davao savete kako imati bezbedniji seks. Onda sam 1990. godine počeo da radim kao koordinator volontera u Project Inform (jedna od prvih organizacija u SAD-u koja je radila na podršci osoba koje žive sa HIV-om-prim.prev.). Na međunarodnom planu sam aktivan od sredine devedesetih. Preselio sam se u Evropu 1999. godine odakle sam nastavio da radim.

**Šta radite sada?**

Radim kao projektni menadžer u International HIV Partnership. Naš tim radi sa svim zainteresovanim stranama iz oblasti HIV-a – sa ljudima koji žive sa HIV-om, sa pružaocima zdravstvene nege, predstavnicima vladinog sektora, međunarodnim organizacijama i industrijom – kako bismo podržali, promovisali i razvili strateška partnerstva za uspešan odgovor na HIV i srodna pitanja. Trenutno razvijam partnerstva u Srbiji (sa Q-klub-om i istraživačima u Vojvodini), Turskoj, Indiji, Iranu i po čitavoj Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi.

**Kakva su vaša iskustva u regionu?**

Pozvali su me u Jugoistočnu Evropu da koordiniram program obuka za lekare koji rade u polju HIV-a u Beogradu 2007. godine. Od tada radim u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi. Organizovao sam dosta treninga za medicinsko

osoblje i za nevladin sektor. Trenutno sam koordinator NeLP-a, Mreže zemalja sa niskom prevalencijom HIV-a u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi.

### **Kakva su vaša iskustva sa osobama koje žive sa HIV-om i uopšte HIV aktivizmom u regionu?**

U Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi, ljudi su frustrirani relativno slabim odgovorom na ključna pitanja u društvu kada je HIV u pitanju. Ima dosta stigme, testova ima malo. Mnogi otkriju da su HIV pozitivni kasno, kada se ispolje oportunističke infekcije. U svakoj zemlji ima jako malo aktivista. Države imaju spor odgovor. Iako je gej populacija veoma vulnerabilna na HIV, gej grupacije se klone HIV-a.

Kad pitam ljude zašto je tako, daju mi slabe odgovore – kažu „Takvi smo mi Turci!“ ili „Takvo smo mi Srbi!“ (kao da će time da objasne sve!) ili „Ima previše stigme“ ili „Previše se borimo“.

Međutim, tenzija i stigma su uvek bile visoke kada je HIV u pitanju, jer se bolest često povezuje sa seksom i drogom. Američka vlada je, recimo, bila strašno kontraproduktivna tokom osamdesetih, a možete zamisliti koliko ima raznih problema sa državnim upravama u Africi.

### **Po čemu se onda Jugoistočna Evropa razlikuje?**

Razlika nam je pred nosom, a ne primećujemo je. Epidemija HIV-a u Podсахarskoj Africi, delovima Azije, pojedinim zemljama Zapada, u Rusiji i njenim susednim zemljama, narasla je sa nisko prevalentne u visoko prevalentnu relativno brzo. Kada pomislimo na HIV obično nam pada na pamet mnoštvo bolesnih ljudi, puno umrlih, ljudi sa HIV-om koji protestuju na ulicama, svi se organizuju kako bi izvršili pritisak na vladu i poboljšali situaciju.

Međutim, epidemija HIV-a u Jugoistočnoj Evropi (i Centralnoj Evropi, Centralnoj Aziji, na Bliskom Istoku i u Severnoj Africi) je ostala na nivou relativno niske prevalencije već više godina. Jeste da je pravi broj inficiranih je veći od broja registrovanih, ali smo sigurni da je i dalje prevalencija niska.

Kada manje ljudi živi sa HIV-om, manja je i podrška, manji je i broj medicinskog osoblja, pa je i kapacitet da se odgovori na HIV prigušen. Sa manjim ukupnim društvenim uticajem, percipirana potreba za reagovanjem deluje kao manje hitna. Državne vlasti i opšta populacija još uvek ne vide HIV kao veliki problem. Ipak, naravno, znamo da su mnogi ljudi u regionu i dalje inficirani HIV-om, ili je HIV uticao na njihove živote.

Situacija u Srbiji je veoma slična našoj u San Francisco-u tokom najranijih dana epidemije HIV-a. Puno smo se raspravljali. Nosili se sa mnogo problema i nedostatkom organizacije. Međutim, kada je smrtnost postala jako velika, i pitanja HIV-a se više nisu mogla izbeći. Tek tada su stvari počele da se menjaju. Na sreću, situacija kod

vas nije tako loša. Međutim, teško je znati kako napraviti promenu koja se tiče tako malog broja ljudi.

### **Šta mislite o situaciji dostupnosti terapije u regionu?**

Ljudi iz regiona su trenutno veoma nervozni zbog niskih zaliha lekova za HIV i problema sa dijagnostičkim sredstvima. Hoće li biti lekova kad im bude trebalo? Hoće li moći da urade dijagnostičke testove kako bi mogli da prate svoje zdravstveno stanje i dobiju najbolju negu?

### **Šta mislite da bi trebalo uraditi da bi se situacija poboljšala?**

Pokrenuli smo NeLP, Mrežu zemalja sa niskom prevalencijom HIV-a u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi, kako bismo se zajedno borili protiv zajedničkih problema u regionu. Trebaju nam strategije koje će biti delovati u okruženju sa niskom prevalencijom - kako da pružimo uspešnu zaštitu, negu i terapiju onima kojima su potrebne, a bez velikih brojeva ljudi inficiranih HIV-om i ljudi na čije je živote HIV uticao.

Treba da budemo obazrivi prilikom ugledanja na modele iz zemalja sa visokom prevalencijom. Ti modeli funkcionišu kada ima puno pacijenata, i kada je epidemija koncentrisana.

Lično smatram da treba da se čvrsto povežemo sa drugim grupama koje su vulnerabilne po pitanju zdravlja ili seksualnog i reproduktivnog života. Smatram da nam trebaju nacionalne organizacije pacijenata gde će se ljudi međusobno podržavati u borbi za celokupno poboljšanje kvaliteta nege. Naravno, ovakvo organizovanje je uslovljeno ekonomskim stanjem. Međutim dobra koordinacija smanjuje troškove i poboljšava kvalitet nege.

### **Možete li nam reći nešto o planovima IHIVP-a za budućnost?**

Trenutno nam je najvažniji strateški sastanak NeLP-a u Beogradu, koji će se održati ovog oktobra. Nadam se da ćemo razviti uspešnu koordinaciju među zemljama u regionu. Na duže staze bih voleo da razvijemo slične mreže u drugim regionima sa niskom prevalencijom.

Vrlo se radujem prvom broju vašeg HIV biltena HTB. Želim mu puno uspeha. Nadam se da će pomoći zbližavanju ljudi i poboljšanju situacije u vašem regionu.

Inače, ja radim na novom projektu, programu razmene aktivista, kojim bih da aktiviste iz vašeg regiona povežem sa resursima iz drugih zemalja. Možemo dosta toga da naučimo jedni od drugih.

Nadam se da ću biti dobro i imati puno posla.

**Ben, želimo ti isto!**

## FILM

**Mi smo bili tu (We were here)****Simon Collins, HIV i-Base**

U ovom potresnom dokumentarcu intervjuisano je pet osoba koje su tokom sedamdesetih godina živele u San Francisku i koje su preživle prvi nalet epidemije HIV-a. Film nas vodi kroz ono što su prošli i kakvog je efekta to ostavilo na njihove lične i profesionalne živote.

Intervjui su isprepletani sa privatnim snimcima, isečcima iz novina i fotografijama stotina ljudi koji su se borili protiv bolesti čak i pre nego što je HIV dobio ime i pre nego što je otkrivena terapija.

Važno je, ali i teško da se sećamo kako nas je AIDS tom silinom pogodio samo jednom, kada je bilo potrebno razumeti raširenu epidemiju pre nego što smo uopšte znali o čemu se radi. Do 1981. godine, verovatno je barem 20% gej muškaraca u San Francisku bilo HIV pozitivno, a kada su se 1985. godine pojavili prvi testovi na HIV njihov broj je verovatno premašio 50%.

Tokom sedamdesetih godina, ljudi su se selili u San Francisko kako bi pobjegli od mržnje i izolacije odnosno homofobije. Kako jedan od petoro iz filma kaže „Ako ste već imali za autobusku kartu, za vas bi bilo bolje da je to karta za San Francisko“ i „kad biste stigli ovde, znali ste da ste došli kući“. Videti ovaj film znači doživeti osećaj optimizma koji su ljudi delili tada, kroz otkrivanje života, prijatelja i seksualnosti.

Priče u filmu prikazuju širinu humanitarnog i društvenog odgovora u atmosferi ne samo političke ravnodušnosti već aktivnog progona i mržnje. Srž filma čine stotine primera. Plesač i cvećar (Gaj) koji je s blagim dostojanstvom poklanjao cveće ljudima koji sahranjivali svoje prijatelje i ljubavnike. Ili sestra pacijenta koja nije bila svesna koliko je pomogla medicinskoj sestri samo time što joj je kazala „ja se osećam mnogo bolje kad znam da ste vi sa njim (njenim bratom) i da ga poštuju i negujete s ljubavlju“.

Težinu medicinske realnosti zbog toga što ljudi umiru umesto da se oporavljaju prikazuje sestra (Ejlin) govoreći kako nikada pre toga nije bila u sobi punoj lekara koji ridaju, jer su im svi pacijenti umrli. „Zato smo se svi bavili istraživanjem, nismo mogli da radimo ništa drugo.“

Jedini čovek koji je preživeo kliničko istraživanje leka zvanog surinin (Danijel) govori kako je rano prekinuo terapiju, jer nije mogao da je podnese, ali i kako je njegov ljubavnik, koji je radio kao istraživač u glavnoj laborato-

riji za HIV, umro od komplikacija na jetri tri meseca pre završetka svog istraživanja.

Sve ove priče su vezane za određeno mesto i vreme. Kod gej muškaraca u San Francisku se desila jedna od najviših prevalencija (koju su ubrzo prevazišli hemofiličari koji zavise od donirane krvi) u doba pre nego što je otkrivena uspešna terapija. Priče u filmu su vezane za društvo, društvene i političke odgovore u borbi protiv AIDS-a.

Sunce polako izlazi „kako su ljudi počeli da preživljavaju“ i kada je napokon efektivna terapija postala dostupna „našli su put kroz oluju“. Ovaj film je potresan i tužan, ali nije depresivan. Svi u filmu govore blago dok nam prikazuju svoj put, tako da možemo da naslutimo kako je to kod njih dovelo, na neki način, do boljeg razumevanja života i zblizavanja sa ljudima koje u nekoj drugačijoj situaciji nikad ne bi upoznali.

AIDS je hiljadama puta pogodio svaku zemlju, region ili grad i mnoge različite populacije, od kojih svaka ima svoju priču i sopstvenu borbu sa okruženjem. Ovaj film bi trebalo da ohrabri ostale da ispričaju svoje priče. A milioni ljudi imaju drugačiju priču o tome kako ih je HIV pogodio i kako još uvek utiče na njihove živote, i koji uprkos svim razlikama mogu da saosećaju sa ostalim pričama.

Kao celina, film afirmiše i ojačava svačiju ličnu istoriju sa HIV-om. Onima koji se tek upoznaju sa HIV-om daje istorijsku perspektivu iz ugla koji je danas jako teško zamisliti. Humanitarni aspekt filma bi trebalo da pokrene potrebu za prepoznavanjem važnosti prevencije ove infekcije kod novih generacija i obezbeđivanje efektivne i priuštive terapije za sve u svetu.

„Mi smo bili tu“ je prikazan u Beogradu, na međunarodnom festivalu Queer filma „Merlinka“ 2011. godine, svega šest meseci nakon premijere u SAD i Velikoj Britaniji. A nedugo zatim se pojavilo i DVD izdanje.

**Mi smo bili tu -We Were Here, SAD, 2011. 90 minuta**

Režija: Dejvid Vajsman (David Weissman).

Na DVD-u od 5. 12, 2011. u izdanju Peccadillo Pictures.

<http://wewereherefilm.com/>

<http://peccapics.com/View/id,245>

## NAJAVE DOGAĐAJA

**Dajemo spisak međunarodnih konferencija na temu HIV/AIDS-a koje će se održavati u narednom periodu. Detaljnije informacije o konferencijama, mogućnostima učestvovanja i prijave date su na zvaničnim prezentacijama ovih dešavanja.**

16. Godišnji skup o rezistentnosti i antiretrovirusnoj terapiji

20. 9. 2012., London, Velika Britanija

<http://www.mediscript.ltd.uk/Resistance2012.htm>

16. Godišnja konferencija o AIDS-u u SAD

30. 9. – 3. 10. 2012. Las Vegas, SAD

<http://www.nmac.org/technical-assistance-cba-programs/2012-us-conference-on-aids.html>

Jesenja BHIVA konferencija za 2012.

4.–5. 10. 2012., London, Velika Britanija

<http://www.bhiva.org>

HIV/AIDS konferencija za Australiju 2012.

17.-19. 10. 2012., Melburn, Australija

<http://hivaidsconference.com.au>

Međunarodna konferencija o kliničkoj i ćelijskoj imunologiji

22.-24. 10. 2012., Čikago, SAD

<http://www.omicsonline.org/immunology2012>

Drugi globalni simpozijum o istraživanjima u sistema zdravstvene zaštite

31. 10. – 3. 11. 2012., Peking, Kina

<http://www.hsr-symposium.org>

3. Međunarodna radionica o HIV-u i starenju

5.–6. 11. 2012., Baltimor, SAD.

<http://www.virology-education.com>

Drugi kongers o antiretrovirusnim lekovima

11-13. Novembar, 2012., Kembriđž (Boston), SAD

<http://www.antivirals.elsevier.com>

11. Međunarodni kongres o korišćenju lekova u terapiji HIV infekcije

11.–15. 11. 2012, Glazgov, Velika Britanija

<http://www.hiv11.com>

Konferencija o HIV testiranju 2012.

12.-14. 12. 2012., Atlanta, SAD

<http://www.hivtestingconference.org>

20. Konferencija o retrovirusima i oportunističkim infekcijama 2013.

28. 2. – 6. 3. 2013., Atlanta, SAD, treba da bude potvrđena

<http://retroconference.org>

19. Godišnja BHIVA konferencija 2013.

16.–19. 3. 2013., Mančester, Velika Britanija

<http://www.bhiva.org>

7. Konferencija Međunarodnog društva za AIDS (IAS) o patogenezi, tretmanu i prevenciji HIV-a

30. 6. – 30. 7. 2013., Kuala Lumpur, Malezija

<http://www.ias2013.org>

11. Međunarodni kongres o AIDS-u za Aziju i Pacifik (ICAAP11)

18.-23. 11. 2013., Bangkok, Tajland

<http://www.icaap11.org>

20. Svetska AIDS konferencija (AIDS 2014)

20.-25. 7. 2014., Melburn, Australija

<http://www.aids2014.org>

## Naručite svoj HTB

Časopis HTB je besplatan. Po prijemu narudžbenice časopis će Vam se redovno slati na datu adresu. Narudžbinu takođe možete izvršiti online na adresi [www.hiv-bilten.info](http://www.hiv-bilten.info)

Titula: _____	Ime: _____	Prezime: _____
Ustanova: _____		
Adresa ustanove: _____		
_____		Poštanski broj: _____
Mesto: _____		
Email: _____	@ _____	
Broj telefona: _____		
Želim da dobijam:		
<input type="checkbox"/>	digitalno izdanje putem elektronske pošte	
<input type="checkbox"/>	štampano izdanje na adresu ustanove	

Narudžbenicu pošaljite na adresu: **Q-klub, Šafarikova 6, 11000 Beograd, Srbija, ili na faks:**

**+381(0)113345852**

Hvala što ste postali naš pretplatnik.

Ukoliko želite da pomognete izdavanje HIV bilten HTB časopisa, to možete uraditi uplatom donacije.

<b>Donacije iz Srbije</b>
Primalac: Q-klub Šafarikova 6, Beograd
Svrha: Donacija za HTB časopis
Račun: 330-4004827-28

<b>Donacije iz ostalih zemalja:</b>
Correspondent is: A GRIFRPP- Credit Agricole Paris
MEBARS22 CREDIT AGRICOLE SRBIJA AD, Novi Sad IBAN: RS35330047390603323897
Q-Club Djurdjevdanska 7A, Beograd Republic of Serbia

Ako imate nekih pitanja ili Vam je potrebna pomoć u vezi sa uplatom kontaktirajte nas.

Tel: +381(0)11 3345 852

E-mail: [office@q-club.org.rs](mailto:office@q-club.org.rs)

Adresa: Šafarikova 6, Beograd

**HIV i-Base** čini grupa aktivista, uglavnom HIV pozitivnih, koji se bave terapijom HIV infekcije i posvećeni su obezbeđivanju pravovremenih informacija o terapiji osobama koje žive sa HIV-om i pružaoocima zdravstvene nege.

i-Base je osnovan 2000. godine od strane aktivista prethodno angažovanih na uređivanju i izdavaštvu u sklopu AIDS Treatment Project iz Londona.

Svi njihovi materijali su proizvedeni uz učešće HIV pozitivnih osoba i pregledani od strane lekara i stručnih saradnika. Medicinski savetnici su posebno navedeni za svaku publikaciju. Sve materijale, uključujući i sadržaj web sajta, su pregledali medicinski savetnici i osobe koje žive sa HIV-om.

**HIV Treatment Bulletin - HTB** je neprofitni žurnal koji izveštava o najvažnijim napredcima u HIV medicini i pristupu terapiji.

**Urednik:** Simon Collins

Tehnički urednik: Polly Clayden

**Medicinski savetnici:**

Dr Karen Beckerman, *Albert Einstein College of Medicine, NYC.*

Dr Sanjay Bhagani, *Royal Free Hospital, London.*

Paul Blanchard, *British School of Osteopathy, London.*

Dr Martin Fisher, *Brighton & Sussex University Hospitals.*

Prof. Diana Gibb, *Medical Research Council, London.*

Gregg Gonsalves, *AIIntl Treatment Preparedness Coalition (ITPC).*

Dr Gareth Hardy, *Case Western Reserve Univ. Cleveland.*

Dr Saye Khoo, *University of Liverpool Hospital.*

Prof. Clive Loveday, *International Laboratory Virology Centre.*

Prof. James McIntyre, *Chris Hani Baragwanath Hosp. South Africa*

Dr Graeme Moyle, *Chelsea & Westminster Hosp, London.*

Dr Stefan Mauss, *Düsseldorf.*

Prof Caroline Sabin, *UCL Medical School, London.*

Dr Graham P Taylor, *Imperial College, London.*

Dr Stephen Taylor, *Birmingham Heartlands Hospital.*

Dr Gareth Tudor-Williams, *Imperial College, London.*

Dr Edmund Wilkins, *Manchester General Hospital, Manchester.*



HIV i-Base • 4th Floor, 57 Great Suffolk Street, London, SE1 0BB.

T: +44(0) 20 7407 8488 • F: +44 (0) 20 7407 8489

<http://www.i-Base.info>