

h-tb

HIV bilten

2012./II

Sadržaj:

UVODNIK	3	ANTI-RETROVIRUSNA TERAPIJA	37
		• FDA je odobrila Quad (Stribild) u SAD – cena može otežati dostupnost u UK	
HIV BILTEN DODATAK	3	• Merck stiže CMX157 i EFdA i počinje fazu 2 studije za novi NNRTI	
		• Darunavir 800mg odobren u SAD	
IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA	4		
19. Svetska AIDS konferencija	4	LOKALNE STRANE	40
• Prema HIV lijeku: Rani razvoji prijavljeni na IAS-u, 2. dio		• Žene u Srbiji kao kasni prezenteri – razlog za brigu	
• Novi pojačivač - cobicistat kao alternativa za ritonavir			
• Hormonalna kontracepcija i rizik infekcije HIV-om		OSTALE VESTI	43
11. Međunarodni kongres o HIV terapiji	12	• NeLP - Mreža zemalja da niskom prevalencijom HIV-a u Centralnoj i Jugoistočnoj Evropi	
• Uvod		• Mark Dybul će biti izvršni direktor Globalnog fonda	
• Pitanja koja dovode do podjeljenih mišljenja stručnjaka: kada početi, HIV i starenje i uticaj HIV-a na očekivani životni vek		FILM	45
• Dolutegravir: rezistentnost integraze i uticaj osnovnog režima		• Kako preživjeti pošast – prve godine rada ACT-UP-a u Nju-jorku	
• HIV/HCV koinfekcija: rani obrisi budućnosti bez interferona i podaci o incidenciji EuroSIDA-e		NARUDŽBENICA/DONACIJA	47
SPECIJALNI IZVJEŠTAJ	21		
• Tokovi antiretrovirusnih istraživanja 2012. (Pipeline report)			
TB KONIFEKCIJA	34		
• Važni napredci u razvijanju leka za tuberkulozu			

h-tb

HIV bilten

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 dobiti 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. Ova sredstva se ne odnose na finansiranje organizacije HIV i-Base.



UVODNIK

Dragi čitaoci,

Q-Club i International HIV Partnership nastavljaju sa izdavanjem HIV biltena HTB za Bosnu i Hercegovinu, Crnu Goru, Hrvatsku i Srbiju. Ovim brojem zaokružujemo objavljivanje informacija iz 2012. godine. Na prvom mestu predstavljamo izveštaje sa konferencija. Sa 19. Svetske AIDS konferencije dajemo drugi deo prezentacija o HIV leku, novom pojačivaču – cobicistatu i hormonalnoj kontracepciji i rizicima od infekcije HIV-om. Krajem godine održana je i jedna od najznačajnijih konferencija iz oblasti HIV terapije u Evropi, 11. Međunarodni kongres o HIV terapiji održan je, kao i svake dve godine, u Glazgovu. Odatle vam donosimo odgovore na neka pitanja: Šta to deli svetske stručnjake? Kada početi sa terapijom? Kako HIV utiče na starenje i očekivani životni vek? Predstavljamo i novi inhibitor integraze, dolutegravir i nadamo se budućnosti bez interferona dok pričamo o HCV-u i predstavljamo najnovije podatke EUROSIDA-e. Odlučili smo da čitaoci u ovom broju obradujemo objavljivanjem čitavog izveštaja o tokovima antiretrovirusnih istraživanja koji je pripremio HIV I-base, kao i svake godine. Pipeline report

je sveobuhvatna analiza i prikaz istraživačkih napora u oblasti ARV terapije tokom 2012. godine i dragoceno je štivo za sve istraživače, lekare i pacijente koji se interesuju za medicinske napretke, ali će svakako poslužiti kao osnova za bolje informisanje naših čitaoca u susret organizovanijem zalaganju za unapređenje lečenja i kliničkih istraživanja u regionu.

Slede nove informacije o HCV ko-infekciji i novosti o antiretrovirusnim lekovima, a odmah zatim jedna domaća studija sa zanimljivom i aktuelnom temom „Žene kao kasni prezenter“. Novi broj donosi vam i druge informacije u vezi HIV/AIDS-a i aktivizma, one aktuelne za naš region ili ceo svet.

Primili smo puno pozitivnih komentara i čestitki za prvi broj, kao i narudžbenica. Zahvaljujemo svima i trudićemo se da opravdamo poverenje. Nadamo se da će vam se dopasti i ovo izdanje HIV biltena HTB, da ćete u njemu uživati i pronaći korisne informacije. Očekujete nova izdanja u 2013. godini, jer nastavljamo da radimo na pripremi najaktuelnijeg sadržaja za naše čitaoci.

Uz sve poštovanje,
Nenad Petković

HIV BILTEN DODATAK

Kao dodatak ovom broju poklanjamo ilustrovanu brošuru iz serije HIV/AIDS osnove. Brošure su pripremljene i prilagođene na osnovu originalnog NAM izdanja. Obuhvataju deset različitih tema: Sedam različitih načina da se posvetite svom zdravlju, CD4 i broj virusnih kopija, Imati bebu, HIV i imunološki sistem, Put lečenja HIV-a, Kako deluje ARV terapija, Prateći efekti, Uzeti terapiju na vreme, Kada treba da otpočnem sa ARV terapijom i

Neprepoznatljiv broj virusnih kopija. Namenjene su osobama koje žive sa HIV-om da im olakšale razumevanje značaja lečenja i primene ARV terapije. Slikovit prikaz i kratki tekstovi na najjednostavniji način objašnjavaju neke osnovne pojmove iz oblasti života sa HIV-om i lečenja HIV-a. Doktori ih uvek mogu pokloniti svojim pacijentima. Ako želite zapis A4 veličine, PDF verziju za štampu možete naći na web sajtu: www.hiv-bilten.info

IZVEŠTAJI SA KONFERENCIJA

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

Prema HIV lijeku: Rani razvoji prijavljeni na IAS-u, 2. dio

Muirgen Stog, HIV i-Base

Najava IAS-ove znanstvene strategije prema HIV lijeku na 3. IAS-ovom pred konferencijskom simpoziju, održanom ove godine od 20. 7. – 21. 7. dala je novi naglasak na napretku u području istraživanja lijeka. [1]

Strategija ocrtava sedam važnih područja istraživanja u kojem je potreban napredak da bi se lijek pronašao (funkcionalni ili sterilizirajući):

- Zašto je HIV uporan: imunološki i virusni čimbenici
- Gdje je HIV uporan: rezervoari tkiva i stanica
- Imunološka aktivacija i disfunkcija u ART-u
- Prirodni modeli HIV/SIV kontrole
- Kako mjeriti uporne infekcije
- Kako preokrenuti latenciju: tretmani
- Imunološki pristupi, genska terapija, cjepiva

Srećom, neka obećavajuća istraživanja o lijeku za izlječenje predstavljena su na AIDS 2012 - nešto što će se nadamo održati i proširiti na daljnje sastanke.

Novi terapijski pristupi

Veće razumijevanje virusne latencije i upornosti, uz proširenje postojećih terapija, vjerojatno će biti jedan dio u pronalasku budućeg HIV lijeka (vidi 1. dio ovog izvješća objavljenog u prošlom broju HIV bilten-a). Stvaranje novih tretmana može biti jednako bitno ako ciljate virusnu proizvodnju i/ili replikaciju u utočistima i/ ili rezervoarima.

Karolina Garrido i kolege iz UNC Chapel Hill, North Carolina predstavili su poster o korištenju zlatnih nanočestica za ciljanje virusnih rezervoara u mozgu. [2]

Rana istraživanja iz ove grupe su pokazala da fluo-

rescentno označene (TAMRA) zlatne nanočestice uspješno ulaze u limfocite, makrofage, astrocite i mikrovaskularne endotelne stanicame ljudskog mozga (HBMECs) nakon 24 satne inkubacije. FACS analiza je pokazala da do 15% CD4 + T-stanica sadržani TAMRA-u. Štoviše, sposobnost nanočestica da prijeđe krvno-moždanu barijeru potvrđeno je in vivo intravenskominjektivom u rep miševa. Sadržaj zlata u mozgu miša jedostigao 869 ppb/gram tkiva, a također je vidljiv mikroskopom. Nanočestice su tada konjugirane derivatom raltegravira za procjenu antivirusne aktivnosti. Ovo je do 5og dana smanjilo replikaciju virusa na 25-38% u odnosu na 100% replikaciju HIV-a u samom mediju. Nažalost, ovaj rezultat nije uspoređen s nekonjugiranim derivatom raltegraviraili drugim ARV-om. Ipak, ovi preliminarni rezultati pokazuju početnu efikasnost i specifičnost ciljanja za nanomedicinom-bazirani pristup liječenju HIV - iako sve implikacije za gomilanje zlatnih nanočestica u tkivu mozga s kroničnim liječenjem nisu riješene. [3]

Frauke Krist sa Sveučilišta u Leuvenu, Belgija, predstavio je predkliničke podatke o novoj klasi inhibitora integraze, poznatog kao LEDGIN. [4] LEDGIN se veže alosterno na mjestu za mjesto integraze gdje se stanični ko-faktor LEDGF/p75 veže. LEDGF/p75 djeluje kao sidro virusne DNA za kromatin koji je domaćin, prije integracije. Za LEDGINse prethodno pokazalo da inhibira umnožavanje HIV-a in vitro putem ovog mehanizma. [5]

U trenutnoj studiji, istraživači su procijenili sposobnost LEDGIN-a da izravno blokira katalitičku aktivnost integraze, izvješćujući o daljnjoj inhibiciji replikacije HIV-a u MT2 i PBMC stanicama, kao i djelovanje nad širokim rasponom virusnih gen-

eracija, pa čak i sa virusima koji sadrže mutacije saotpornošću prema drugim inhibitorima integraze. Iako je još u razvojnim povojima, postoji barem moguća buduća uporabu za LEDGINs – bilo samostalno ili istodobno s drugim inhibitorima integraze. Međutim, da li će zadržati svoju predkliničku djelotvornost u životinjskim i ljudskim kliničkim ispitivanjima tek se treba vidjeti.

Ciljanje integriranog virusa i imunoterapije

Helga Hofmann-Sieber iz Heinrich Pette Instituta, Hamburg, predstavila je istraživanje, koje se izravno odnosilo na HIV lijek (bilo funkcionalan ili sterilizirajuć) stvaranjem sustava koji može ukloniti integrirani HIV proviralni DNA iz zaraženih ljudskih staničnih kultura. [6] Ovaj pristup koristi viralnu LTR-specifičnu rekombinazu (Tre-rekombinaze) za koju su znanstvenici ranije pokazali da izbacuje HIV-1 proviralnu DNA iz zaraženih ljudskih staničnih kultura. Tre-rekombinaza je enzim baziran na bakterijskoj kre-rekombinazi, koja uklanja dijelove DNA koji su bočno obloženi posebnim serijama nukleotida pod nazivom loxP. Nažalost HIV proviralni DNK ne sadrži nikakve loxP sekvence. Zato istraživači braju mutiranu kre-rekombinazu koja može prepoznati slijed nukleotida u LTR-ima integriranog HIV-a.

Primjena ove tehnike za HIV pozitivne humanizirane miševe značilo je stvaranje naprednih lentiviralnih samo-inaktivnih (SIN) vektora koji izražavaju Tre-rekombinazu uvjetnu u stanicama zaraženima HIV-om. Obje ljudske CD4 + T-stanice i CD34 + krvotvorne matične stanice (HSC) uspješno su transducirane prije usađivanja u HIV-1 pozitivne Rag2^{-/-}-gammac^{-/-} miševe. Istaknuta antivirusna aktivnost putem Tre-rekombinaze nije bila povezana s neželjenim citopatskim učincima u transduciranim stanicama iz Tre-rekombinaze.

Postojeći integrirani HIV-1 DNK teoretski bi se mogao koristiti za iskorjenjivanje HIV-1 iz tijela. Međutim, transdukcija svih latentno inficiranih stanicapomoću Tre-rekombinaze u mnogim virusnim rezervoarima koji se nalaze u tijelu ostaje nemoguće. Stoga se Tre-sustav treba mijenjati kako bi se omogućilo lakše primjenjivanje prije nego što se može razmatrati za klinička ispitivanja poput drugih "anti-latentnih" lijekova kao što su histon deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat. [7] Međutim, prije toga istraživači moraju odgovoriti na pitanje koje je postavljeno na kraju prezentacije, koje naglašava da

je sustav Tre-rekombinaze ovisan o transkripciji virusnih proteina TAT. Nažalost, prekid u izražavanju TAT-a je marker latencije, što znači da će sustav Tre-rekombinaze imati minimalnu učinkovitost na postojeću proviralnu DNA iz latentno inficiranih stanica. [8] Međutim, to čini sustav Tre-rekombinaze suvišan i možda bi uparivanje s drugim jednako novim lentiviralnim vektorima koji namjerno pretjerano potiču TAT sustav mogao bi i dalje biti uspješan. [9]

Udaljavanjem od novih molekularnih terapija, Lydia Trautmann iz VGTI, Florida je dalazanimljivu prezentaciju o mogućem napretku u području imunoterapije. [10] Usmjerila se na bolje opisivanje razlika između HIV-specifičnih CD8 + T stanica prije i tijekom ART-a. Njezini rezultati uključuju da pod niskim opterećenjem HIV antigena (uzrokovanim virusnom supresijomiz ART-a), dominantnih HIV-specifičnih CD8 + T stanica klonotipa dobijaju polifunkcionalnost - prepoznajućivše epitopa HIV antigena. To dovodi do malog, ali učinkovitog razvoja klonotipa pod ART-om. Dr. Trautmann je zaključila da ako se pronađu načini za proširenje ovih visoko sklonih HIV-specifičnih CD8 + T stanica in vivo, oni bi mogli kontrolirati virus bez ART-a.

Srećom, usmeni sažetak Scotta Kitchena sa UCLA Instituta za AIDS, Los Angeles pokrivena ovu temu. [11] Nakon prepoznavanja odgovora citotoksičnih CD8 + T limfocita (CTL) kao kritične komponente u kontroli infekcije HIV-om, istraživači su se usmjerili na to kako bi se poboljšali i proširili učinci CTL-a in vivo. Iskoristili su molekularno kloniranje receptora HIV-specifičnih T-stanica (TCR-a) dobivenih iz CD8 + T-stanica, koje su potom koristili za genetsko pretvaranje ljudskih krvotvornih matičnih stanica (HSC). Pretvorene stanice su zatim uvedene u humaniziranog miša i bilo im je dopušteno da se diferenciraju u zrele ljudske CD8 + CTL-ove. Miševi koji su izrazili transgene HIV-specifične TCR-ove uspoređeni su s kontrolnim miševima nakon su obje grupe zaražene HIV-1.

Dalje su promatrali uspješnu diferencijaciju u zrele CTL-ove i migraciju na više anatomskim mjestima. Također je viđeno značajno smanjenje razine HIV RNA u plazmi, što korelira s obje razine rekonstitucije sa stanicama nose HIV-specifičan TCR i s ekspanzijom T stanica vođenom antigenima.

Ovi rani rezultati iz modela humaniziranog miša pokazuju važnost CTL odgovor i kako to može biti prošireno i poboljšano. Oslanjajući se na vlastite

sposobnosti CTL-ada se prožme kroz više odjeljaka u tijelu, to također može potencijalno nadići neke od potrškoća koje ARV ima u doseg u rezervoara.

Transplantacije matičnih stanica

Uzimajući modifikacije imunološkog sustava domaćina još i dalje, Timothy Henrich iz Brigham i Women bolnice u Bostonu, predstavio je dva slučaja transplantacije genetski različitih matičnih stanica u dvije HIV pozitivne osobe. [12] Obje su imale hematološke malignosti i prethodno su bili podvrgnuti transplantaciji matičnih stanica. Pacijenti su ostali na ART-u te im je obavljena transplantacija alogernih matičnih stanica. Imunosupresivna terapija dana je u obliku prednizona ili takrolimusa/sirolimusa za liječenje kronične graft-versus-host bolesti (GVHD) nakon transplantacije.

Kod bolesnika A se HIV-1 DNK virusa vidio još uvijek nakon 2 mjeseca nakon transplantacije (87 kopija / milijun PBMC-a) tekod bolesnika B do 3 mjeseca nakon transplantacije (281 kopija / milijun PBMC-a). Međutim, nakon osam odnosno devet mjeseci, nije bilo moguće detektirati HIV-1 DNK i 2-LTR HIV-1 DNK (kopija / milijun PBMC-a). Ovo također vrijedi i za plazma HIV-1 RNA, koja je zbog osjetljivosti testa pokazala <3 kopije/ml.

Povučena je paralela naravno i sa "Berlinskim pacijentom" (Timothy Brown) kome je obavljeno

presadivanje matičnih stanica od donora homozignog za CCR5 delta-32 mutaciju. [13] Međutim, matične stanice koje su primili oba bolesnika A i B bili su od donora s normalnom CCR5 ekspresijom. Potkopava li to činjenicu da je CCR5 delta-32 mutacijaneofodna kao mehanizam objašnjenja što je Timothy Brown označen kao "izliječen" ostaje nejasno.

Autori predlažu više mogućnosti kao objasniti zašto se HIV nije mogao detektirati, najviše, GvHD i/ili učinak citotoksične terapije primjenjene u liječenju. Međutim, bolje razumijevanje morati će pričekati dok se daljnji uzorci ne analiziraju kako bi se vidjelo je li HIV možda otkriven. Više informacija može se naći u nedavnom intervjuu sasu-istraživačem Danom Kuritzkes-om s Harvard Medical School, Boston, gdje on ističe zaštitnu ulogu ART-a –koji djeluje kao "PrEP na staničnoj razini". [14]

Jasno je da je istraživanje lijeka obuhvaća mnogo različitih područja, a da se svi mogući uspjesi mogu bazirati na pristupu kombinirane terapije. To su probne faze u znanosti o lijeku, ali još uvijek postoje razlozi za optimizam. Najočitija je otvorena priroda istraživanjalijeka, koja naglašava važnost suradnje između znanstvenika na području te je potvrđena od strane radne grupe "Prema HIV lijeku". To ostavlja prostora za novosti o napretku vezanom za lijek kao privlačnu temu na 20. međunarodnoj konferenciji o AIDS (AIDS-2014) u Melbourneu, Australija. [15]

Reference:

1. International AIDS Society (IAS). Towards an HIV Cure: Global Scientific Strategy. July 2012 www.iasociety.org/Web/WebContent/File/HIV_Cure_Full_recommendations_July_2012.pdf
2. Garrido C et al. Gold nanoparticles to improve drug delivery to the central nervous system: targeting HIV reservoirs in the brain. Poster exhibition THPE014. <http://pag.aids2012.org/EPoosterHandler.axd?aid=19162>
3. Alkilany A and Murphy C. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? J Nanopart Res (September 2010) 12 (7): 2313-2333. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2988217/>
4. Christ F et al. Pre-clinical evaluation of HIV replication inhibitors that target the HIV-integrase-LEDGF/p75 interaction. Oral abstract TU-AA0301. <http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?AID=10849>
5. Christ F et al. Rational design of small-molecule inhibitors of the LEDGF/p75-integrase interaction and HIV replication. Nat Chem Biol (June 2010) 6 (6):442-448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473303>
6. Hofmann-Sieber H et al. Towards HIV eradication: excision of HIV-1 proviral DNA by Tre-recombinase in HIV-positive humanized mice. Oral abstract TUAA0302. <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=11812>
7. Archin N et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. Nature (26 July 2012) 487: 482-485. <http://www.nature.com/nature/journal/v487/n7408/full/nature11286.html>
8. Karn J. The molecular biology of HIV latency: breaking and restoring the Tat-dependent transcriptional circuit. Curr Opin HIV AIDS (January 2011) 6 (1):4-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242887>
9. Macias D et al. A lentiviral vector that activates latent human immunodeficiency virus-1 proviruses by the overexpression of tat and that kills the infected cells. Hum Gene Ther (November 2009) 20 (11):1259-1268.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604078>

10. Trautmann L. Novel approaches: treatment and HIV pathogenesis. Immunopathogenesis and its treatment. Symposia Session. 23 July 2012, 2.30-4.00pm, Washington.

<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=1677>

11. Kitchen S et al. In vivo suppression of HIV antigen specific T cells derived from engineered hematopoietic stem cells. Oral abstract TU-AA0303.

<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?AID=19110>

12. Henrich T et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals. Oral abstract THAA0101.

<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?AID=6016>

13. Allers K et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5delta32/delta32 stem cell transplantation. Blood (10 March 2011) 117 (10):2791-2799.

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/10/2791.full>

14. A Barton. Paths to a cure: Dr. Dan Kuritzkes discusses experiences of two patients. 16 August 2012.

<http://sciencespeaksblog.org/2012/08/16/paths-to-a-cure-dr-dan-kuritzkes-discusses-experiences-of-two-patients/#axzz27OactlZ7>

15. The 20th International AIDS conference 20-25 July 2014 Melbourne, Australia.

<http://www.aids2014.org/>

Novi pojačivač - cobicistat kao alternativa za ritonavir

Simon Collins, HIV i-Base

Farmakokinetički pojačivač cobicistat je jedna komponenta, nedavno od strane FDA odobrene, kombinacije Stribild-a (Quad) na bazi inhibitora integraze u vidu jedne pilule.

Cobicistat ima slične karakteristike farmakokinetičkih pojačivača kao što je ritonavir u smislu inhibiranja citohroma P450 3A4 enzima jetre, ali bez direktnih antiretrovirusnih aktivnosti. U Washington-u, rezultati su predstavljeni iz faze 4 registrovane studije koja je poredila cobicistat sa ritonavirovom u svrhu pojačavanja atazanavira kod 692 prvi put tretirana pacijenta, u kombinaciji sa tenofovirom/FTC. Kriterijum isključivanja podrazumevao je već postojeća narušavanja renalnih funkcija definisan kao eGFR < 70 mL/min.

Grupe su bile približne sa prosečnim osnovnim karakteristikama uključujući 80% muškaraca, 60% belaca i prosečnu starost od 36 godina. Prosečni CD4 i broj virusnih kopija bili su oko 340 ćelija/mm³ i 60,000 kopija/mL.

Sa primarne tačke viralne efikasnosti (<50 kopija/mL u 48 nedelji), prijavljeni su slični rezultati za obe grupe, sa 85% kod cobicistata u odnosu na 87% kod retonavira (razlika: -2.2%; 95%CI: -7.4 do 3.0) i 86% u svakoj grupi za pacijente sa osnovnim viralnim sadržajem >100,000 kopija/mL.

Slične ishode imale su obe grupe u bezbednosnim analizama, sa 7% pacijenata kod kojih se javio diskontinuitet usled ocene 3/4 neželjenih efekata.

Prosečni porast ukupnog bilirubina u 48 nedelji kod cobicistata u odnosu na ritonavir grupu bio je 1.9 i 1.7 mg/dL, sa 4% naspram 3% neželjenih efekata vezanih za bilirubin. Prosečno povećanje serumskog kreatinina bilo je 0.13 odnosno 0.09 mg/dL. Prosečne promene u ukupnom holesterolu bile su +4 i +10 mg/dL a povećanje triglicerida bilo je +16 i +24 mg/dL.

Prosečno stanje mirovanja izloženosti atazanaviru u plazmi bilo je uporedivo (C_{tau} = 796.1 vs 853.4 ng/mL).

Rana studija ove godine prijavila je da se uticaj pojačavanja cobicistata ne poklapa sa ritonavirovom kod svih inhibitora proteaze i da možda nije prikladan za upotrebu sa tipranavirom. Takođe, cobicistat povećava serumski kreatinin, što opet za posledicu utiče na računanje eGFR-a, što komplikuje standardno praćenje renalne toksičnosti vezane za tenofovir. Trenutno je povećanje od 0.4 mg/dL ili veće predloženo kao konzervativni presek za rešavanje problema vezanih za potencijalnu renalno tubularnu toksičnost usled tenofovira.

Čini se da cobicistat ne poboljšava gastrointestinalne

ili lipidne neželjene efekte ritonavira, već je doveo do novih koformulacija koje se trenutno ispituju. Uključene su kombinacije „četiri u jedan“ novog Quad sa darunavirom/kobicistatom/FTC-om plus ispitivani tenofovir pro-lek GS-7340; prvi je formulacija inhibitora proteaze darunavira/cobicistata/

GS-7340/FTC-a u jednoj piluli; a druga kombinuje PI/pilule pojačivača atazanavira/cobicistata i darunavira/cobicistata.

Cobicistat je odobren od strane FDA u osmom mesecu 2012. godine, a na odobrenje iz Evropske unije se još čeka.

Hormonalna kontracepcija i rizik infekcije HIV-om

Polly Clayden, HIV i-Base

Hormonalna kontracepcija je široko primenjena i igra kritičnu ulogu u zdravlju žene, edukaciji, zaposlenju, ekonomskom razvoju i njenoj autonomiji.

Međutim o ulozi hormonalne kontracepcije kod inficiranja HIV-om postoji značajna kontraverznost. Takođe postoji zabrinutost o njenoj potencijalnoj ulozi u napredovanju bolesti. Na konferenciji IAS 2012 ispitani su dosadašnji dokazi. [1]

Potencijalno saradničko ispitivanje 3790 parova iz Istočne i Južne Afrike, studija Partner u prevenciji prenosa HSV/HIV-a nedavno je zaključila da su HIV negativne žene koje su u vezi sa HIV pozitivnim muškarcima i koje koriste injektibilnu kontracepciju pod dvostruko većim rizikom od dobijanja HIV-a (aHR 2,05, 95% CI 1,04-4,04, p=0,04). [2] Ovi rezultati su privukli veliku međunarodnu pažnju. Nakon konsultovanja stručnjaka i sistematske provere postojećih podataka, Svetska zdravstvena organizacija je dala izjavu o svojim prethodnim pravilnicima o upotrebi hormonalne kontracepcije i ponovo je istakla značaj upotrebe prezervativa za dvojaku zaštitu. [3]

Renee Heffron je predstavila rezultate više analiza dodatne osetljivosti gde je ispitana robusnost rezultata istraživanja Partneri u prevenciji. [4] Istakla je da su nalazi iz ovog i drugih observacionih studija nekonzistentni, teški za interpretaciju i da mogu imati bihevioralno i/ili biološko objašnjenje.

U prethodno prijavljenoj primarnoj analizi istraživači su koristili Cox-ovu proporcionalnu regresiju hazardnih uticaja, prilagođenu godinama, broju virusnih kopija kod muškog partnera, i vremenski zavisnom nezaštićenom seksualnom odnosu i trudnoći,

radi poređenja pojave HIV-a kod žena koje koriste injektibilnu hormonalnu kontracepciju i kod žena koje nisu prijavile nikakvu hormonalnu metodu.

Novije analize osetljivosti ispitale su moguće efekte ponašanja, pogrešnu klasifikaciju žena koje su promenile hormonalnu kontracepciju nakon istraživanja i efekat skladišta medroksiprogesteron acetata (DMPA) u poređenju sa drugim metodama hormonalne kontracepcije. Kako podaci o brendu hormonalne kontracepcije nisu bili prikupljeni tokom studije, a kako bi se izolovao efekat DMPA, podaci za žene iz Južne Afrike bili su cenzurisani, jer je to jedina država sa lokacijama za ispitivanje gde su korišćene druge metode hormonalne kontracepcije.

Dr Heffron je prijavila konstantno povećanje rizika od infekcije HIV-om koji je skoro dvostruko veći u svim analizama. Kada se ograniči samo na korisnike DMPA, injektibilna hormonalna kontracepcija je povezana sa skoro četvorostrukim povećanjem rizika od infekcije HIV-om (videti tabelu 1).

Dr Heffron je istakla da su neke analize izgubile preciznost usled smanjene veličine uzorka podgrupa ali je prilagođeni odnos hazarda uvek potvrđivao trend ka povećanju rizika. Ona je zaključila da ti rezultati moraju biti uravnoteženi sa nedvosmislenim prednostima injektibilne kontracepcije. Takođe je dodala da su potrebne kvalitetnije studije hormonalne kontracepcije i rizika od infekcije HIV-om i istakla je značaj integrisanja reproduktivnog zdravlja i programa prevencije HIV-a.

Prateći prezentaciju Chelsea Polis iz USAID-a, iz Kancelarije za zdravlje populacije i reproduktivno zdravlje, iz Vašingtona, pokazala je rezultate iz

sistematskog pregleda epidemiološke literature o vezama između hormonalne kontracepcije i dobijanja

ja HIV-a, uključuju i objavljenje ili štampane članke do 15. dvanaestog 2011.

Tabela 1. Rezultati analiza osetljivosti pojave HIV-a kod žena koje koriste injektibilnu kontracepciju naspram žena koje ne koriste hormonalnu kontracepciju

Analize	aHR	95% CI	p-vrednost
Broj seksualnih odnosa	2,06	1,04 - 4,07	0,04
Muškarci koji su prijavili odnos bez zaštite*	2,03	0,95 - 4,35	0,07
Žene koje su prijavile odnos bez zaštite*	2,29	0,70 - 7,53	0,17
Ograničenje na periode pre prelaska na metod HC	2,62	0,93 - 7,33	0,07
DMPA korisnici	3,39	1,38 - 11,22	0,01

*Prilagođeno godinama, osnovnom broju virusnih kopija kod HIV-pozitivnih partnera i vremenski zavisnoj prijavljenoj trudnoći.

*Prilagođeno gore navedenom i prijavljenom seksualnom odnosu bez zaštite od strane drugog partnera.

Istraživači su identifikovali dvadeset relevantnih studija, od kojih je osam ispunilo minimalne kriterijume kvaliteta. Samo je za jednu studiju pronađeno da ima statistički važnu vezu između oralne upotrebe pilula za kontracepciju i dobijanja HIV-a.

Ni jedna studija nije prijavila statistički značajnu vezu između upotrebe noretisteron enanata (Net-En) i dobijanja HIV-a, ali su istraživači napomenuli da su ti podaci bili ograničeni. Podaci dostupni u vreme pregleda za DMPA, nisu utvrdili niti jasnu vezu niti definitivno isključenje mogućnosti efekta na inficiranje HIV-om.

Kako bi se stekao uvid u razvoj oboljenja kod HIV pozitivnih žena, Sharon Phillips iz Svetske zdravstvene organizacije je prikazala nalaze iz slične sistematske provere rezultata. [6]

Ova provera rezultata je otkrila dvanaest izveštaja iz jedanaest studija koje ispunjavaju kriterijum inkluzije. Jedan nasumični kontrolisani pokušaj našao je povećanje rizika kompozitne krajnje tačke od opadanja CD4 ili smrti kod korisnika hormonalne kon-

tracepcije u poređenju sa korisnicima IUD bakra. Deset opservacionih studija nije prijavilo povećani rizik od razvoja HIV oboljenja, određen smrću, trenutkom kada je CD4 ispod 200, vremenom početka uzimanja antiretrovirusne terapije, povećanim virusnim opterećenjem, ili padom broja CD4 ćelija sa upotrebom hormonalne kontracepcije u odnosu na neupotrebu iste.

Istraživači su istakli da iako je jedna nasumična kontrolisana studija zaključila da upotreba hormonalne kontracepcije ima veze sa povećanjem rizika od progresije HIV oboljenja, ta ista studija ima važne metodološke nedostatke. Ni jedna od srodnih studija nije našla vezu između upotrebe hormonalne kontracepcije i progresije HIV oboljenja u poređenju sa nekorišćenjem hormonalne kontracepcije.

Oni zaključuju da, *“prevaga dokaza ukazuje na to da HIV pozitivne žene mogu koristiti metodu hormonalne kontracepcije bez zabirnutosti vezane za razvoj HIV oboljenja”*.

Komentar

U prvoj sistematskoj proveri rezultata sprovedenoj za konsultacije sa Svetskom zdravstvenom organizacijom i prezentaciju na ovoj konferenciji, nalazi su bili mešoviti i neusklađeni. Ni jedna od pregledanih studija nije bila namenjena proceni rizika od prenosa HIV-a i, kao kod svih rezultata posmatranja, ima mnogo potencijalnih sumnji.

Osam od 20 relevantnih pregledanih studija ispunilo je minimalne kriterijume kvaliteta - vezanih za

upotrebu multivarijantnih analiza, mali gubitak praćenja i jasnu definiciju upotrebe hormonalne kontracepcije. Samo je jedno ispitivanje šest radnika u Keniji pokazalo vezu između oralne kontracepcije i rizika od prenosa HIV-a povećanim za 46%. [7] Heffron studija opisana iznad pokazuje procene povećanog nivoa ali to nije bilo značajno.

Ni jedna studija nije prijavila statistički važnu vezu između upotrebe noretisteron enatata (Net En) i povećanog rizika od prenosa, ali su samo njih tri dale procenu konkretno vezanu za ovaj metod.

Tri od osam studija su imale statistički značajno povećan relativni rizik sa DMPA ili neodređenom injehtibilnom metodom, uključujući duplirani rizik kod Heffron 2012., povećanje od 73% (i uzak interval poverenja) kod Baeton-a 2007. i povećanje rizika od 48% sa marginalnim strukturalnim modeliranjem kod Morrisona 2010. (ali ne sa Cox-ovim proporcionalnim modelom u prethodnim analizama). [8,9] Druge studije nisu imale značajna povećanja i smanjenja relativnih rizika. Ova heterogenost se ne može objasniti razlikama u pojavi HIV-a, svrhom prikupljanja podataka, veličinom ispitivane populacije, pristupom trudnoći, brojem serokonvertera ili uopštenim statističkim pristupom. Razlike u načinu upotrebe kondoma, dužini intervala internog ispitivanja i analizi serodiskordantnih parova zahtevaju dublja razmatranja kao i zabrinutost zbog potencijalno prisutnih neusklađenih preostalih podataka.

Sistematski pregled i stručne konsultacije Svetske zdravstvene organizacije zaključile su da telo dokaza o injehtibilnim kontracepcijama ne utvrđuje jasnu uzročnu vezu sa dobijanjem HIV-a niti isključuje mogućnost uticaja.

Kriterijum medicinske prikladnosti (MEC) za upotrebu kontracepcije nudi vodič o bezbednoj upotrebi različitih metoda za žene i muškarce sa posebnim karakteristikama ili poznatim medicinskim stanjima i koriste ga kreatori politike, menadžeri programa, i naučne zajednice, za podršku nacionalnih programa za pripremu pravilnika o pružanju usluge. MEC se nije promenio nakon konsultacija Svetske zdravstvene organizacije i ne postoje ograničenja u upotrebi bilo koje metode hormonalne kontracepcije za žene koje žive sa HIV-om ili pod visokim rizikom od HIV-a, iako je dodato sledeće razjašnjenje; “Neke studije govore da žene koje koriste injehtibilnu kontracepciju koja sadrži samo progesterom mogu biti izložene povećanom riziku od dobijanja HIV-a, druge studije ne pokazuju tu vezu. grupa stručnjaka Svetske zdravstvene organizacije je proverila sve dostupne dokaze i složila se da podaci nisu dovoljno uverljivi da promene trenutni pravilnik. Međutim, zbog neuverljive prirode tela dokaza o mogućem povećanom riziku od dobijanja HIV-a, žene koje koriste injehtibilnu kontracepciju samo sa sadržajem progesterona treba savetovati da takođe koriste kondome, muške ili ženske, i druge mere za prevenciju HIV-a. Ekspanzija mešavine kontraceptivnih metoda i dalje istraživanje odnosa između hormonalne kontracepcije i HIV infekcije je od suštinskog značaja. Ove preporuke će biti stalno preispitivane u svetlu novih dokaza”.

Međutim, važno je istaći da ovakav sistem numeracije ne može reflektovati nijanse, uključenu nesigurnost (i kompleksnost diskusije).

Žene koje žive sa HIV-om i aktivisti uključeni u stručne konsultacije i kasnije diskusije o pratećim operativnim razmatranjima istakli su kritični značaj jasnih informacija i za žene koje koriste hormonalne kontracepcije i za zdravstvene radnike.

Reference:

1. Hormonal contraception and HIV: an evolving controversy. 19th International AIDS Conference 22-27 July 2012. Washington, DC. Session WEAC02.
<http://pag.aids2012.org/Session.aspx?s=287>
2. Heffron et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, Volume 12, Issue 1 January 2012.
3. WHO upholds guidance on hormonal contraceptive use and HIV. Geneva. February 2012.
http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/contraceptives_20120216/en/index.html
4. Heffron R et al. Association of injectable contraception and risk of HIV-1 acquisition in women in HIV-1 serodiscordant partnerships: persistence of effect in multiple sensitivity analyses. 19th International AIDS Conference 22-27 July 2012. Washington, DC. Oral abstract WEAC0202.
5. Polis C et al. Hormonal contraception and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. 19th International AIDS Conference 22-27 July 2012. Washington, DC. Oral abstract WEAC0203.
6. Phillips S et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a systematic review of the epidemiological evidence. 19th International AIDS Conference 22-27 July 2012. Washington, DC. Oral abstract WEAC0203.

11. Međunarodni kongres o HIV terapiji

11.-15. 11. 2012, Glasgow, Ujedinjeno kraljevstvo

Uvod

Međunarodni kongres o HIV terapiji se održava u Glasgow-u svake dvije godine i ima tu prednost da ima program u jednoj stazi, tako sa se sve može olakšano pratiti. Program je ove godine uključivao izvrstan pregled predavanja i više od 300 plakata. Sažeci sa sastanka su objavljeni kao dodatak u

žurnalu Međunarodnog AIDS društva, a također su dostupni i mogu se besplatno preuzeti u PDF formatu na web stranicama konferencije.

Web cast iz usmenih prezentacija bit će objavljene na stranicama konferencije krajem 2012. <http://www.hiv11.com>

Pitanja koja dovode do podjeljenih mišljenja stručnjaka: kada početi, HIV i starenje i uticaj HIV-a na očekivani životni vek

Simon Collins, HIV i-base

Program u Glasgow-u je uključivao pregled tri ključna aspekta HIV-a koja i dalje dele stručnjake. Tu su pitanja kada početi ART, preklapanje kompleksnosti HIV-a i starenja i uticaj oba ova pitanja na očekivani životni vek.

Raznovrsni stavovi o svakom subjektu mogu učiniti ove diskusije uzbudljivim iskustvom za pacijenta koji samo želi da učini ono što je najbolje za svoje zdravlje i koji je suočen sa sukobljenim mišljenjima stručnjaka.

- Da li svako treba da započne tretman ili su potrebni veći oprez i dodatni podaci, na nivou populacije, i posebno za one sa najvećim brojevima CD4?
- Da li HIV uzrokuje ranije i složenije starenje ili da li se prethodno prijavljene razlike mogu objasniti upotrebom neprikladnih kontrolnih grupa i modifikujućim faktorima stila života?
- Da li se očekivani životni vek za HIV pozitivne osobe približava onom za HIV negativne osobe, ili nam i dalje nedostaje 10-20 godina zbog samog HIV-a ili kompleksnih demografija HIV kohorti?

Ako je ovo zbunjujuće za ranije dijagnostikovane ljude kada su njihovi CD4 brojevi i dalje visoki i koji imaju dobar pristup terapiji, još više je zbunjujuće za ljude sa kompleksnijim historijama. Ova pitanja su više od akademske debate i preklapajuće veze između ove tri teme su uzrokovale zanimljivu diskusiju na konferenciji.

Kada početi: što pre ili ne tako brzo?

Pre par godina, kada je međunarodna START studija planirana, povratne informacije doktora iz Velike Britanije govorile su da prag CD4 za ranu terapiju treba biti 450 jer je postajala zabrinutost da bi prag od 500 učinio izvršenje studije nemogućim. Očekivalo se da čak i 450 bude izazov s obzirom na koncenzus o odlaganju sve dok tretman nije “*stvarno potreban*”.

Mnogo toga se promenilo od tada. Veća pažnja je posvećena problemima usled nepotisnute viremije i pratećih imunitetnih inflamacija. Takođe, postoji veće poverenje da je ART zaštita od ozbiljnih ne-AIDS događaja uključujući kardiovaskularne, renalne i hepatičke bolesti i neke kancere, umesto morbidnosti

usled sporednih efekata. Konačno, smanjena infektivnost demonstrirana u HPTN-052 studiji dokazuje potencijal ART-a da smanji prenošenje infekcije.

U Glasgow-u, jedna od prvih sesija sadržala je debatu o tajmingu ART-a na nivou populacije, sa ekstremnim stavovima ili univerzalnog tretmana u dijagnostici u poređenju sa odlaganjem sve dok CD4 brojevi ne dostignu 350 ćelija/mm³.

Michael Saag, sa Univerziteta Alabama, (i član SAD DHHS panela pravilnika) smatra da su gore navedene prednosti dovoljne same po sebi da bi prešle u politiku uvođenja terapije nakon dijagnoze, bez obzira na CD4 brojeve.

Ovo se u velikoj meri preporučuje u SAD DHHS pravilnicima, ali je ekstremnije izraženo pravilnicima IAS-SAD 2012. Obe grupe veruju da su komplikacije trenutnih tretmana dovoljno kontrolabilne za razliku od prosečno 40 umesto 35 godina života da bi se tretman zanemario, i da javno zdravstvo može imati koristi od smanjenja viralnog opterećenja u populaciji. Iako podaci iz nasumičnih studija nisu dostupni za ljude sa visokim CD4 brojevima, Saag smatra da podaci kohorte govore da raniji tretman, barem kratkoročno, ne ukazuje na značajnu štetu. Takođe, za neke doktore, povećana zabrinutost o dugoročnim implikacijama usled nekontrolisane HIV viralne replikacije pre početka tretmana, i u manjoj meri, čak postojeće viremije u tretmanu, postaje tako ubedljiv da oni vide odlaganje tretmana, čak i kod ljudi sa najvećim CD4 brojevima, kao približavanje medicinskoj nemarnosti.

Da bi se ova interpretacija obuhvatila u trenutnim dokazima, Jens Lundgren, sa Univerziteta u Kopenhagenu, (član EACS panela pravilnika i kopredstavajući START studije) smatra da prelazak na univerzalni tretman predstavlja dovoljno važnu politiku javnog zdravstva da bi se ona vodila rigoroznim dokazima o tome da lične prednosti nadmašuju rizike za pacijente sa CD4 brojevima većim od 350 i posebno većim od 500. Potreba da ovo bude posledica nasumične studije je važna jer do sada su studije velikih kohorti prijavljivale kontradiktorne rezultate za ove pacijente. Nedostatak dokaza iz studija koje su dizajnirane da nađu potencijalne štetne efekte ranijih tretmana (to je mana studija kohorti) je doveo do oslanjanja za ovaj aspekt pravilnika, na mišljenje stručnjaka, koje je univerzalno prihvaćeno kao najmanje pouzdana dokazna osnova za preporuke u terapiji.

Jedan oprez koji treba da ukroti bilo kakvu žurbu

u univerzalnom tretmanu za više CD4 brojeve, dolazi iz podataka koji pokazuju da van konteksta kliničkih studija, 10-30% pacijenata nije postiglo optimalnu viralnu supresiju pri svojoj prvoj kombinaciji, povećavajući verovatnoću rezistencije na lek, verovatno godinama pre nastanka kliničke potrebe za terapijom. Takođe, iako je tolerantnost sa današnjim tretmanima stabilno poboljšana, potencijalna toksičnost može biti smanjena dodatno u budućim tretmanima.

Ovo uzrokuje razumnu opreznost kod bilo koga ko počinje tretman sa CD4 >350 kada je apsolutni rizik od HIV vezanih događaja već vrlo nizak, posebno s obzirom da se istorijski raniji tretman prema mišljenju stručnjaka dokazao pogrešnim. Ravnoteža podržana trenutnim podacima je posebno važna za obuhvatanje ljudi koji su trenutno u START studiji. Ova velika međunarodna studija će uključiti najmanje 4000 predloženih učesnika ranije u 2013., sve sa CD4 brojevima većim od 500 ćelija/mm³ u osnovi. Nakon randomizacije do ili trenutnog ART-a ili odlaganja dok CD4 brojevi ne dođu do 350, rezultati se očekuju do 2016 godine, ili ranije ako su razlike između dve grupe znatno velike.

Učesnici koji se trenutno nalaze u odloženoj grupi START studije, trebaju ostati uvereni i podržani podacima iz velikih Evropskih kohorti koji pokazuju apsolutni rizik od nastanka problema dok su njihovi CD4 broji između 350 i 500, i malo je verovatno da će se razlikovati značano ako bi počeli sa 500.

Slično, učesnici u trenutnoj grupi START-a trebaju biti razuvereni da podaci kohorte podržavaju nizak rizik slaganja iz ranijeg ART-a, ali i da to zavisi od održavanja nedetektovanog viralnog opterećenja, koje je samo vezano za pažljivo proveravanje. Takođe, niži kvalitet života ne treba da postane cena za smanjenje zajedničkog viralnog opterećenja, iako je izazovno meriti i jedno i drugo: tretman je lako modifikovati ili promeniti ako se prva kombinacija teško toleriše.

Dok START studija ne proizvede rezultate, pojedinci sa visokim CD4 brojevima trebaju biti podržani ako žele da počnu sa terapijom. HIV terapija je visoko individualna i ta odluka će biti ispravna za neke, ali ne i za druge.

Za pacijente van START studije, motiv za tretman radi prevencije će se verovatno povećati od sada do 2016. godine, bez obzira na klinički uticaj ranije terapije - pa je važno održati jasnu razliku između prednosti na nivou populacije i ličnih zdravstvenih

prednosti kada se individualizuje odluka o početku terapije.

HIV i starenje: kliničke brige ili zbunjenost neodgovarajućim kontrolama?

Uticao i povezanost HIV i starenja je druga tema razmatrana u Glasgow-u zbog koje su stručnjaci izrazili različita mišljenja. Opet, ovi stavovi utiču na kliničke odluke, uključujući odluku da li treba ranije započeti terapiju. S jedne strane, pitanje je da li HIV direktno doprinosi značajno bržem starenju i povećanim komorbidnostima, čak i u kontekstu stabilne terapije - ili da li prethodni izveštaji ranog ili prevremenog starenja mogu biti objašnjeni poteškoćama u identifikovanju prikladne kontrole HIV negativne populacije?

Nekoliko važnih istraživačkih grupa je doprinelo ovoj debati. U sedmom mesecu 2012., dopuna JAIDSu, objavljena u isto vreme kada se održavala IAS konferencija u Washington-u, pregledala je četiri ključne oblasti o HIV-u i starenju. Uključivala je mehanizme za funkcionalni pad kod urođenih i usvojenih imuniteta kod HIV pozitivnih osoba, dokaze za povećanje nekih biomarkera vezanih i za HIV i za starenje, ulogu komorbidnosti i raznovrsnih bihevioralnih i socio-ekonomskih faktora koji čine HIV pozitivnu populaciju tako kompleksnom demografskom grupom. Pored priznanja da ART povećava očekivani životni vek do 70 godina, dokument je fokusiran na to zašto ovo nije normalizovano za HIV negativne nivoe. Takođe predlaže ključne izazove istraživanja koji moraju biti određeni kao prioriteta kako bi se odgovorilo na ta pitanja.

Na CROI 2012, Amy Justice, iz Zdravstvenog sistema za veterane (i koautor JAIDS pregleda), ističe razliku između potencijalne uloge HIV-a i u "ubrzanom starenju" (gde se komorbidnost može javiti u ranijim godinama) i u "naglašenom starenju" (gde nastaje po višoj stopi) - i da ti efekti nisu međusobno isključivi. Ova oralna prezentacija takođe prijavljuje podatke koji pokazuju kako nedostatak prilagođavanja za mlađe HIV pozitivne osobe u odnosu na generalnu populaciju kohorte, može objasniti studije koje su prethodno tvrdile da HIV pozitivne osobe mogu ostari 20-30 godina ranije od HIV negativnih ljudi.

U Glasgow-u, Peter Reiss, sa Univerziteta u Amster-

damu, Holandija (i koautor JADIS dopune o starenju i član EACS i IAS-SAD panela pravilnika), predstavio je pregled potencijalnih mehanizama načina na koji HIV može negativno uticati na komorbidnost i starenje.

Kao potpora, mnoge zapadne epidemije dostižu trenutak kada će više od polovine HIV pozitivne populacije biti starije od 50 godina, i kada će ekspancijalno povećanje hroničnih stanja zajedno identifikovati godine starosti kao jedini najveći rizik. Ovo uključuje kardiovaskularne, renalne, plućne i hepatske bolesti, zdravlje kostiju, neurokognitivne funkcije, dijabetes i smrt.

Zabrinutost o HIV-u i starenju je posebno fokusirana na ljude koji su započeli tretman sa nižim CD4 brojevima, koji će manje verovatno dostići CD4 brojeve >500 ćelija/mm³ pri tretmanu, često zbog kasnije prezentacije. Prilagođavanje mlađoj HIV pozitivnoj kohorti je objasnilo ranije izveštaje da HIV pozitivni ljudi razvijaju kancere van AIDS-a u ranijim godinama. Međutim, nekoliko studija je takođe prijavilo da postoji velika upotreba propratnih lekova u ranijim godinama (polifarmacija) - iako ovo može biti vođeno boljom brigom i češćim praćenjem koje HIV pozitivne osobe primaju.

Pre tretmana, imunološki prekid, HIV i CMV replikacije, gubitak integriteta mišićne mase i mikrobialna translokacija, zajedno doprinose pojačanom stanju aktivacije imuniteta. Iako u velikoj meri smanjena ART-om, urođena aktivnost može održati inflamatorno stanje koje nastavlja da povećava rizik od fibroznih i koagulacionih stanja i ona su povezana sa većom komorbidnošću. Stepem do kojeg ovo ubrzava zdrav proces starenja, koji po definiciji uključuje promene u imunim funkcijama i strukturi tkiva i ćelija, mora se utvrditi istraživanjem.

Tako, koliko god da su očaravajuće i zadovoljavajuće brige zbog inflamacije, Reiss ističe da ovaj koncept trenutno ostaje hipoteza koja mora biti ili dokazana ili odbačena - i da je to već fokus nekoliko velikih studija. Do tada, izbori životnog stila (uključujući dijetu, vežbanje, prestanak pušenja) mogu ublažiti mnoge od ovih dodatnih faktora rizika koji doprinose komorbidnosti kod HIV pozitivnih ljudi, kao i u generalnoj populaciji. Tako će i pitanje HIV-a i starenja postati sve značajnije globalno.

Očekivani životni vek: modeli za konačni ishod

JAIDS dopuna o starenju prema prethodnim navodima, uz priznanje da ART dramatično produžava život, takođe uključuje sledeće provokativne rečenice u uvodnom paragrafu izvršnog pregleda izveštaja: “*U proseku, 20ogodišnjak koji uzima ART je možda već izgubio jednu trećinu očekivanih preostalih godina života u poređenju sa demografski sličnim HIV neinficiranom populacijom*”, na osnovu studije Kolaboracije kohorte antiretroviralne terapije (ART-CC) objavljene 2008.

Konferencija u Glasgow-u uključivala je sesije o HIV-u i očekivanom životnom veku. Prva od tri prezentacije bila je pregled Carolone Sabin sa Univerziteta u Londonu. Kako je ovaj konačni ishod tako važno pitanje, primećuje se da je ovo možda prvi put da je ovoj temi data posvećena sesija u konferencijskom programu.

Očekivani životni vek, kao važan indikator zdravlja, se ponekad posmatra od rođenja, ali u kontekstu HIVa često predstavlja dodatne godine života u odnosu na starost pri dijagnostikovanju/infekciji.

Druge mere uključuju:

- izgubljene godine života
- potencijalna dobit u očekivanom životnom veku,
- dostizanje mortaliteta (na 1000 pacijentovih godina), i
- standardizovane odnose mortaliteta (SMR) u poređenju sa godinama i polno uklopljenom generalnom populacijom kontrolne grupe.

Sa trajnošću ART-a, nekoliko istraživačkih grupa je prijavilo povećane nivoe očekivanog životnog veka, koji se sada približavaju onom koji odgovara HIV negativnoj generalnoj populaciji. One uključuju modele iz studija kohorti (uključujući ART CC i UK CHIC) koji procenjuju doatnih 45-49 godina životnog veka za nekoga kome je određena dijagnoza za 20 godina u Zapadnim zemljama sa dobrim pristupom nezi.

Noviji model, objavljen u AIDS 2012 ranije ove godine, produžio je očekivani životni vek na 75 godina (95% CI; 69-77) za homoseksualce dijagnostikovane u 2010 sa 30 godina i CD4 brojem od 430, sa gubitkom oko 7 godina života zbog HIVa. Očekivani životni vek pada 71, ako su CD4 brojevi 140 pri dijagnostikovanju, gde se gubi oko 10 godina.

Ove studije su u velikoj meri slične prema prijavljivanju da faktori vezani za duži očekivani životni vek uključuju kalendarsku godinu, veći CD4 broj, potisnuto viralno opterećenje, raniju prezentaciju, manje

koinfekcije i ne-IDU populacije. Prilagođvanje faktora stila života takođe može činiti većinu razlika između procena HIV pozitivne i generalne populacije (oko 8 do 11 godina razlike u SAD studiji). Pol, rasa, upotreba leka injekcijom (IDU), kasna prezentacija i zaustavljanje tretmana su povezani sa većim razlikama.

Analize vršene nad više od 80,000 HIV pozitivnih osoba u Evropskoj COHERE saradnji kohorti 2012 prijavile su da IDU (16% kohorte) i niski CD4 brojevi objašnjavaju većinu razlika u očekivanom životnom veku između HIV pozitivnih i HIV negativnih grupa.

Stopa mortaliteta postaje slična onoj za generalnu populaciju kada CD4 brojevi dostignu >500 pri tretmanu kod ne-IDU muškaraca (SMR 0.9; 95% CI 0.7-1.3), i kod žena nakon tri godine na ovom nivou (SMR 1.1, 95% CI 0.7-1.7). Nezvanično, iako se stopa mortaliteta povećava sa starošću, kod HIV pozitivnih MSMa starijih od 60 godina koji nisu ranije imali dijagnostikovani AIDS postignut je smanjeni SMR mortalitet u poređenju sa odgovarajućom generalnom populacijom.

Međutim, stope mortaliteta za celu kohortu ostaju četiri puta veće od generalne populacije (SMR za muškarce: 3.8; za žene: 7.4) za 1.2/100 ljudskih godina. Mortalitet za IDU je bio 13.1 puta veći (95% CI 10.5-16.5) od generalne populacije, a prema polu, rezultati su 11.7 puta veći (95% CI: 9.4-14.7) kod muškaraca i 22.7 puta (95% CI 18.0-28.7) veći kod žena. Mortalitet je takođe ostao povećan kod IDU čak i sa CD4>500 (SMR 5.7; 95% CI 4.2-7.8). Iako je trajanje tretmana pomoglo, čak i nakon pet godina, stope su ostale značajno povećane.

U celosti, ovo vraća fokus studija o starenju i očekivanom životnom veku nazad na poteškoće pri nalaženju odgovarajućih kontrolnih grupa generalne populacije. Unutar Velike Britanije, na primer, prosečni očekivani životni vek može varirati i za 20 godina u zavisnosti od geografskog regiona i čak među poštanskim kodovima Londona može doći do varijacija većih od 10 godina. Promenljivi faktori životnog stila su važnu, bez obzira na HIV status.

Kroz sve studije, modelirane procene zavise od ekstrapolacije relativno kratkoročnih podataka. Oni mogu podceniti očekivani životni vek tako što neće obuhvatiti buduća napredovanja u tretmanima (razmišljanje o tražnju leka) i podceniti ga tako što neće obuhvatiti trenutno nepoznate buduće komplikacije (bilo usled ART toksičnosti, rezistentnosti na

lek ili uloge inflamacije). Sabin sumira da očekivani životni vek ostaje loše objašnjen za decu i da će pop-

ulacija koja stari imati očigledno važne implikacije za globalnu epidemiju.

Komentar

Ova tri pitanja su blisko povezana, ali srećom sredina za većinu ljudi smanjuje hitnost za ekstremnim stavovima, koji bi trebalo da budu podržani podacima iz dobro dizajniranih studija.

ART očigledno povećava očekivani životni vek za sve grupe, i to može biti normalizovano kod ljudi sa kasnim dijagnozama, komplikovanim HIV istorijama, komorbidnostima ili upotrebom leka injekcijama, posebno ako se CD4 brojevi vrate na >500 pri tretmanu. Da li neke dodatne zdravstvene prednosti proizilaze za ljude koji su počeli tretman sa mnogo većim CD4 brojevima ostaje da se vidi kroz START i njegove kritične podstudije.

Najveći uticaj na mortalitet populacije će verovatno biti posledica smanjenja promenljivih faktora rizika uključujući ranu dijagnostiku i pristup nezi i smanjenje rizika vezanih za IDU.

Reference:

1. Saag M. When to start: as soon as possible. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O112.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18070>
2. Lundgren J. When to start: not so fast. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O113.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18071>
3. High KP et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. JAIDS: 1 July 2012, Volume 60 - Supplement 1.
<http://journals.lww.com/jaids/toc/2012/07011>
4. Justice A et al. Aging with HIV: one size does not fit all. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle. Oral abstract 175.
<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>
Webcast:
<http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc?c=10164&cn=retro&s=20481&&dp=player.jsp&e=16653&mediaType=podiumVideo>
5. Reiss P. HIV, co-morbidity and ageing. 11th Intl Congress, Glasgow, 2012. Oral abstract O121.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18073>
6. Shiels MS et al. Age at Cancer Diagnosis among persons with AIDS in the US. Ann Intern Med 2010;153:452-460.
<http://annals.org/article.aspx?articleid=746193>
7. Schouten J et al. Comorbidity and ageing in HIV-1 infection: the AGEHIV Cohort Study. 19th IAS Conference, Washington, 2012. Abstract THAB0205. HIV i-Base publication Vol 13 No 11/12 November/December 2012 HIV Treatment Bulletin (e) 6
8. Sabin C. Review of life expectancy in people with HIV in settings with optimal ART access: what we know and what we don't. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O131.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18076>
9. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008;372:293-299.
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608611137/abstract>
10. May M et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. BMJ 2011;343: doi: 10.1136/bmj.d6016.
<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6016>
11. Nakagawa F et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. AIDS 2012; 26:335-43.
http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/01280/Projected_life_expectancy_of_people_with_HIV.9.aspx
12. Losina E. Racial and Sex Disparities in Life Expectancy Losses among HIV-Infected Persons in the United States: Impact of Risk Behavior, Late Initiation, and Early Discontinuation of Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2009; 49:1570-8.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/49/10/1570.full.pdf>
13. Lewden C. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Int J Epidemiol 2012; 41:433-45. April 2012. Epub 28 Nov 2011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493325>
14. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study.
<http://insight.cabr.umn.edu/start/>

Dolutegravir: rezistentnost integraze i uticaj osnovnog režima

Simon Collins, HIV i-Base

Dve oralne prezentacije i poster sa ažuriranim informacijama o inhibitoru integraze dolutegraviru.

Rezultati VIKING-3 studije, sa 183 pacijenta koji su već bili na terapiji i koji su razvili rezistenciju na inhibitor integraze i još na najmanje dve druge klase lekova i čiji je trenutni broj virusnih kopija >400 kopija/mL. Studija je planirana tako da nastavi osnovneterapijske režime tokom osam dana, zamenom trenutnog inhibitora integraze dolutegravirumom od 50mg dva puta dnevno, pa da potom optimizuje osnovni režim za naredne 24 nedelje. [1]

To je bila napredna grupa sa srednjim početnim brojem CD4 ćelija od 140 ćelija/mm³ (u rasponu 19-1110), srednjeg prethodnog korišćenja ARV terapije od 13 godina (urasponu 0.3-25 godina) gde je njih 56% po klasifikaciji CDC-a bilo u klasi C. Pored rezistencije integraze pri pregledu (n=124) ili tokom istorije bolesti, barem dve veće mutacije u RTI-ima i PI-ima su bile registrovane za 79%, odnosno 70% učesnika, od kojih je 75% imalo više od jedne veće NNRTI mutacije. Prethodna ARV terapija je sadržala darunavir (73%), etravirin (56%), T-20 (49%) i maraviroc (kod 32% - 62% se R5 tropski virus nije mogao detektovati). Demografija je uključivala 23% žena, 27% Afričkih Amerikanaca i 21% HBV ili

HCV pozitivnih osoba.

Do 8. dana, srednji broj virusnih kopija je bio smanjen za 1.4 log kopija/mL (95% CI: 1.3, 1.5; p<0.001). Do 24. nedelje, 63% pacijenata čiji su krajni podaci bili (72/114) imalo je smanjen broj virusnih kopija na <50 kopija/mL, dok kod 32% (37/114) nije bilo odgovora a 5% (5/114) je bilo otpisano usled neželjenih efekata.

Stope odgovora u obe vremenske tačke bile su blisko vezane za prethodni šablon rezistentnosti integraze, sa nižim zabeleženim odgovorima kod ljudi sa mutacijama na Q148 vezi (smanjenja od oko -1.0 log do 8. dana i supresije od 48% na <50 kopija/mL do 24. nedelje, ukoliko su pacijenti imali Q148 mutaciju i dve ili više sekundarne mutacije +, videti tabelu 1).

Stopa virološke reakcije u 24. nedelji bila je inverzno proporcionalna sa postojanjem Q148 + 2 dodatne primarne mutacije, i sa iskrivljenom promenom u osetljivosti na dolutegravir ali nije bila povezana sa generalnom ocenom osetljivosti (OSS) lekova u optimalnom osnovnom režimu, videti tabelu 2. Ovo je vrlo neobično za novi lek korišćen koji se koristi kod pacijenata koji su već bili na terapiji. Kako je opisani mehanizam teško razumeti ovi rezultati će morati da se potvrde kod većeg broja pacijenata.

Tabela 1: Virološke reakcije na dolutegravir prema vezi između genotipa

Primarne INI mutacije na početku	N	prosečna (SD) VL promena do 8. dana	% VL <50 do 24. nedelje
Ukupno	183	-1.4 (0.61)	82%
T66	1	-1.9	100%
Y143	28	-1.7 (0.42)	96%
N155	33	-1.4 (0.51)	82%
Q148 + < 1 sec. mutacije*	32	-1.1 (0.51)	69%
Q148 + > 2 sec. mutacije*	20	-1.0 (0.81)	48%
> 2 primarnih mutacija	8	-1.4 (0.76)	75%
Bez primarnih mutacija	60	-1.6 (0.55)	95%

* Sekundarne mutacije: G140A/C/S, L741, E138A/K/T

Tabela 2: Stopa virološke reakcije prema OSS ocenama

Dobijena grupa sa mutacijom integraze	OSS = 0	OSS = 1	OSS >2	Total
No Q148 *	100% (2/2)	83% (24/29)	76% (31/41)	79% (57/72)
Q148 + 1 **	100% (2/2)	43% (3/7)	36% (4/11)	45% (9/20)
Q148 + 2+**	50% (1/2)	0 (0/7)	0	11% (1/9)

* 143, 156, 66, 96, samo istorijski dokazi ** G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Ljudi koji su imali rezistentnost integraze samo u prošlosti će verovatno imati bolji viralni odgovor do 8. dana jer će verovatno trebati više od nedelju dana za povratak selektivnog pritiska, pa je bilo značajno da ova grupa dostigne jednu od najviših stopa odgovora do 24. nedelje. Kod ovih pacijenata se nije javio slom obrazaca rezistentnosti .

U izveštaju VIKING-3 je takođe bilo da opšta ocena osetljivosti na lek (OSS) u osnovnom režimu nije povezana sa reakcijom u 24 nedelji kada je kod 83%, 63%, 59% i 69% pacijenata broj virusnih kopija pao <50 kopija/mL za OSS 0, 1, 2 i >2, respektivno.

Prekidi usled neželjenih efekata bili su retki, prijavljeni za 3% učesnika (6/183). Najčešći neželjeni efekti ovog leka bili su dijareja, mučnina i glavobolja, od kojih se svaki javio kod 5% pacijenata.

Druga prezentacija bio je poster sa predstavljeno kombinacijom rezultata Faze 3 SPRING-2 istraživanja koja je trajala 48 nedelja i SINGLE studija korišćenja dolutegravira kod pacijenata koji nisu prethodno bili na terapiji, a poster je bio karakterističan po stratifikaciji odgovora u odnosu

na početni broj virusnih kopija i prethodno uzimanje nukleozida, s obzirom da se u vodičima trenutno ne preporučuje abakavir/3TC kada je broj virusnih kopija VL>100,000 kopija/mL (mišljenje GlaxoSmith-Kline-a).

U SPRING-2 istraživanju, 822 pacijenta je nasumično podvrgnuo dolutegraviru od 50 mg jednom dnevno ili raltegraviru 400 mg dva puta dnevno, i NRTI leku koji su odabrali istraživači (tenofovir/FTC ili abakavir/3TC) u kombinaciji sa kojim dolutegravir nije inferioran. U SINGLE istraživanjima 833 pacijenta je nasumično podvrgnuo režimima doziranja ili dolutegravira od 50mg + abakavir/3TC ili efavirenz/tenofovir/FTC (Atripla) jednom dnevno na osnovu čega je otkriveno da je kombinacija integraze superiorna na osnovu broja neželjenih efekata.

Iako su studije unakrsnog poređenja različitih kombinacija kod različitih populacija bile samo ograničene vrednosti, izvlačenje rezultata na osnovu visokog početnog broja virusnih kopija može biti korisno kada je za istraživanja potreban značajan oprez kao što je bio slučaj sa ACTG-5202. Ovi rezultati su dati detaljno u tabeli 2.

Tabela 2: Rezultati SPRING-2 i SINGLE studija stratifikovani prema početnom broju virusnih kopija

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir + RTIs	Raltegravir + RTIs	Dolutegravir + abacavir/3TC	Efavirenz/tenofovir/FTC
Početni broj virusnih kopija <100,000 kopija/mL				
ABC/3TC	115/132 (87%)	110/125 (88%)	253/280 (90%)	---
TDF/FTC	152/165 (92%)	154/170 (91%)	---	236/288 (83%)
Početni broj virusnih kopija >100,000 kopija/mL				
ABC/3TC	30/37 (81%)	32/39 (82%)	111/134 (83%)	---
TDF/FTC	64/77 (83%)	55/77 (71%)	---	100/131 (76%)

Takođe su predstavljeni rezultati reakcija iz SPRING-2 istraživanja daljom stratifikacijom za broj virusnih kopija >100 kopija/mL. U grupi sa <100k viralna supresija na <50 kopija/mL u 48 nedelji ostvarena je kod 88% (225/257) za abakavir/3TC grupu odnosno 91% (306/335) za tenofovir/FTC grupu.

Odgovori su bili 86% (36/42) naspram 82% (72/88) za 100k-250k, 81% (13/16) naspram 76% (29/38) za 250k-500k i 72% (13/18) naspram 64% (18/28) za >500k grupe respektivno. Brojevi pacijenata u ovim analizama su se vrlo smanjili.

Konačno, druga oralna prezentacija prijavila je predstavljala rezultate iz in vitro unosa povećanih doza dolutegravira od 0,05 nM (25% EC50) do 50-100 nM tokom šest meseci, u MT-2 ćelijama i PBMC

ćelijama.

Najčešća mutacija integraze varirala je prema HIV podtipu: R263K mutacija praćena H51Y kod podtipa B i A/G; G118R mutacija praćena H51Y kod podtipa C.

Rezultati u slučajevima sa samo R263K bli su oko 3-6-neuspelih nivoa rezistencije u kulturi, pad od 30% u nivoima aktivnosti transfera vlakana rekombinovane integraze, kao i približan gubitak od 20-30% u kapacitetu replikacije virusa.

Samostalna H51Y mutacija je imala mali uticaj, ali u kombinacijama R263K izazvao je povećanje rezistencije na dolutegravir 15 puta, sa oko 50% gubitka i u kapacitetu replikacije virusa i u aktivnosti transfera vlakana integraze.

Komentar

Nedostatak razlika između analiza savelikim brojem virusnih kopija (iako su ti brojevi bili manji od ACTG 5202) ipak pruža neku podršku da u postavci kliničkog ispitivanja, kada se dolutegravir koristi kao treći lek, abakavir/3TC ne pokazuje isti problem potentnosti kao kod NNRTIa ili inhibitora proteaze.

To je važno s obzirom na formulaciju jedne pilule dolutegravira/abakavira/3TC-a koja je već u fazi 3 ispitivanja.

Reference:

1. Nichols G et al. Antiviral activity of dolutegravir in subjects with failure on an integrase inhibitor-based regimen: week 24 phase 3 results from VIKING-3. Oral abstract O232.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18112>
http://www.natap.org/2012/interHIV/InterHIV_06.htm
2. Eron J et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naive HIV-infected individuals. Poster abstract P204.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18264>
http://www.natap.org/2012/interHIV/InterHIV_03.htm
3. Mesplede T et al. Selection in culture of HIV resistance to dolutegravir by mutations at integrase positions R263K and H51Y that diminish viral replication fitness. Oral abstract O233.
<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18113>

HIV/HCV koinfekcija: rani obrisi budućnosti bez interferona i podaci o incidenciji EuroSIDA-e

Simon Collins, HIV i-base

Među najzbuljivijim prezentacijama u Glasgow-u, vezanim za preliminarne rezultate iz ranih studija, bila je studija bez interferona (inter-

feron (IFN) -free) koja je tek predstavljena na 63. AASLD konferenciji o bolestima jetre u SAD-u.

Juregn Rockstroh, sa Univerziteta Bonn, Nemačka predstavio je, u Glasgow-u, prikaz novih terapija sa rezultatima iz dve studije sa malim grupama pacijenata sa HCV monoinfekcijom, prethodno predstavljene na američkom sastanku.

U početku, 100% virološke reakcije u 12 nedelji (SVR12) su prijavljene za 25 pacijenata koji nisu prethodno tretirani za HCV genotip 1. Pored toga, rezultati za 9 prethodnih nultih ispitanika prijavili su 9/9 ostvarenje na kraju reakcije na tretman i SVR12 u 3/9 sa dostupnim podacima (čekaju se rezultati za ostalih 6/9) o upotrebi anlognog nukleotida uridina (sofobuvir, GS-7977) i NS5A inhibitora (GS-5885), oba u razvoju od strane Gilead-a. Potpuna studija je studija malog broja grupa (po poslednjem brojanju, 11 grupa) sa 95 pacijenata sa genotipom 1, 2 i 3.

U drugoj studiji, Kowdley i kolege prijavili su SVR12 stopu od 99% kod 79 pacijenata koji nisu prethodno tretirani i 93% kod 45 prethodnih nulta pacijenata, u preliminarnim analizama tretiranja (uvek oprezno), upotrebom kombinacije iz Abbott-a ABT-450/r (HCV inhibitor proteaze pojačan sa 100mg ritonavira), ABT-267 (NS5A inhibitor) i/ili ABT-333 (ne-nukleosid NS5B inhibitor) ± ribavirin. Potpuna studija je uključivala 571 pacijenta (n=438 naivnih i 133 nulta ispitanika).

Obe studije su takođe uključivale ribavirin u kombinaciji, i važno, trajanje tretmana je bilo samo 12 nedelja. Iako HIV/HCV koinfekcija može biti teža za tretiranje (veće osnovno HCV viralno opterećenje, veća rezistentnost) i uključuje potencijalno kompleksnu interakciju leka i preklapanje toksičnosti sa ART-om, ovo su vrlo pozitivne indikacije budućih HCV tretmana.

Ističemo da su ova napredovanja prijavljena u godini kada su studije mortaliteta pokazale da je od 200. godine HCV nadmašio HIV i postao vodeći uzrok smrti u SAD-u. Ovo je dovelo do SAD CDC preporuče pomeranje HCV pregleda sa "rizičnih" grupa na univerzalno testiranje ljudi rođenih između 1945 i 1965. godine.

Mnogi ljudi sa HIV/HCV koinfekcijom odložili su HCV tretman pomoću PEG-IFN i ribavirinom usled niske stope reakcija u genotipu 1 i toksičnosti. Čak i nakon odobrenja bocepravira i telaprevira 2011. godine, što je povećalo stopu leka za genotip 1 sa oko 40% na 65%, tretman je i dalje odlagan, jer ti direktno delujući antivirali (DAAi) zahtevaju doziranje tri puta dnevno sa hranom i imaju težak profil neželjenih efekata, plus nastavljaju da zahtevaju

PEG-IFN i ribavirin. Stopa reakcije u ovim studijama takođe je zavisila od više faktora uključujući starost, pol, rasu/genetiku (IL28B), stanje jetre (faza, HCV viralno opterećenje) i komorbidnost (gojaznost, dijabetes, upotreba alkohola).

Upotreba ili bocepravira i telaprevira sa PEG-IFN i ribavirinom se ne preporučuje u Evropskom pravilniku za tretman (EACS, 2011) jer standardi u tretiranju kod HIV/HCV koinfekcije, iako optimalni tokom tretmana nisu ustanovljeni za koinfekciju. Diskusija takođe uključuje oprez pri kompleksnosti interakcije leka sa lekom iz ART-a, koji čini neke HIV lekove kontraindikativnim. Budućnost je ipak zanimljiva, sa barem osam planiranih ili tekućih studija koinfekcije, uključujući nove studije Vertex-a, Boehringer Ingelheim-a, Tibotec-a, BMS-a, Gilead-a i Abbott-a.

Prezentacija je takođe razmatrala povećanje HCV-a dobijenog seksualnim odnosima kod HIV pozitivnih homoseksualaca (ali i kod HIV negativnih homoseksualaca, gde je većina potencijalno nedijagnostikovana). U odsustvu spontanog odobrenja, tretiranje tokom akutne infekcije se i dalje često preporučuje zbog visoke stope leka čak i sa PEG-IFN-om plus ribavirin. Postoji zabrinutost da ni spontano odobrenje ni uspešan tretman ne pružaju zaštitu od HCV reinfekcije i nekoliko izveštaja o slučajevima uključuju primere sukcesivnog tretmana i reinfekcije.

Profesor Rockstroh ističe da nedostatak dokaza koji objašnjavaju tačan oblik seksualno prenosivog HCV-a predstavlja osnovnu prepreku za efektivnu HCV prevenciju, posebno u kontekstu muškaraca koji primenjuju serosortiranje da bi ograničili šansu za prenos HIV-a. Iako epidemiološke studije prijavljaju snažne veze između seksualno prenetog HCV-a i rekreativne upotrebe narkotika, grupnog seksa i orgija, postoje mnogi slučajevi muškaraca koji su dobili HCV kroz seksualni kontakt bez bilo kojeg od ovih faktora rizika.

Studije biopsije koje traže ciljane ćelije i tkiva bi omogućile efektivne interakcije koje bi smanjile rizike prenosa na osnovu realnog puta infekcije. HCV ima veći viralni teret i viralni preokret od netretiranog HIV-a, uglavnom se prenosi kontaktom krvi, i ostaje infektivan van tela daleko duže od HIV-a (koji se brže uništava u kontaktu sa vazduhom).

Iako HCV nivoi mogu biti detektibilni u spermiji pri višem nivou kod HIV pozitivnih naspram HIV negativnih muškaraca, nije konačno dokazano da je izloženost semenu put za seksualni prenos. Ako

to nije slučaj, onda savetovanje upotrebe kondoma, iako popularno kod zdravstvenih radnika radi smanjenja drugih infekcija, možda nije prikladno ili efektivno za smanjenje HCV prenosa putem seksualnog odnosa.

Dve naredne oralne prezentacije o HIV/HCV koinfekciji iz velike EuroSIDA kohorte su takođe uključene u istu konferencijsku sesiju.

Ole Kirk iz HIV programa, Kopenhagen, Danska, predstavio je podatke o slučaju HCV infekcije od 2002. do 2010. u EuroSIDA, sa oslanjanjem na različite grupe pacijenata i identifikovanjem faktora rizika vezanih za HCV infekciju.

EuroSIDA je prijavila da se 150 HCV akutnih infekcija (95 (63.3%) u MSMu) desilo kod 4295 pacijenata tokom 18,928 godina praćenja ljudskih života (PYFU), dajući generalnu pojavu od 0.79 na 100 PYFU (95% CI: 0.67 - 0.92). Generalna pojava prema kalendarskoj godini činila se stabilnom između 2002. i 2007. sa približnom medijanom od 0.5 infekcija na 100 PYFU (variranje između 0.36 i 0.82). Međutim, stope su bile veće za 1.22 u 2008, 1.10 u 2009 i 2.34 (95% CI: 1.24-3.44) na 100 PYFU 2010.

U multivarijantnim analizama, IDU je vezan sa većim odnosno stope slučajeva (IRR) od MSMa: 4.59 (2.40 - 8.80; $p < 0.0001$), Južna i Istočna Evropa su imale veće IRRe u poređenju sa Zapadnom Evropom (1.98 (1-12-3.49); $p = 0.018$ i 2.41 (1.41-4.12); $p = 0.0014$). Kalendarska godina za 2 godine je takođe vezana za veći IRR (1.29 (1.19-1.39); $p < 0.0001$).

David Grint, sa UCLA, Royal Free Kampus, London, predstavio je podatke sa EuroSIDA o izvršenju HCV tretmana (PEG-IFN+/- ribavirin) tokom perioda od 1998-2010.

Oko četvrtina od skoro 2000 ljudi sa HIV/HCV koinfekcijom ($n = 456/1947$; 23.4%) primilo je HCV tretman tokom prosečnog vremena praćenja od 107 meseci (IQR: 57-156).

Slučajevi HCV terapije su se povećali značajno od 0.29 (95% CI: 0.13-0.45) na 100 PYFU 1998 do 5.26 (95% CI: 3.87-65) u 2007, ali je opao na 3.73 (95% CI: 2.40-5.06) u 2009. Slučajevi primene terapije povećali su se na 11.0% (95% CI: 4.0-18.4; $p = 0.0016$) za 2 kalendarske godine. Iako se tretman povećao u svim Evropskim regionima, bilo je značajnih razlika između regiona.

U multivarijantnom modelu, faktori vezani za upotrebu terapije uključivali su: broj CD4 ćelija veći od 350 ćelija/mm³ (odnos stope slučaja (IRR): 1.75 (1.37-2.23; $p < 0.0001$)); HIV viralno opterećenje < 500 kopija/mL (IRR: 1.58 (1.18-2.12; $p = 0.0023$)); HCV genotip 3 (IRR: 1.55 (1.21-1.98; $p = 0.0006$), u poređenju sa genotipom 1; i za one sa juga (IRR: 1.99 (1.45-2.72; $p < 0.0001$) i istočno centralne Evrope (IRR: 1.61 (1.11 - 2.34; $p = 0.011$), sve u poređenju sa zapadnom Evropom. HCV tretman nije vezan za sve uzroke smrti (355 smrtnih slučajeva, IRR: 0.81 (95% CI: 0.54-1.19; $p = 0.28$) ili za smrtnu slučajevu uzrokovane stanjem jetre (95 smrtnih slučajeva, IRR: 1.0 (95% CI: 0.50 - 2.02, $p = 0.99$)).

Reference:

1. Rockstroh, J. New agents for hepatitis C and the challenges in treating coinfecting patients. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O241. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18115>
2. Gane EJ et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotypes 1, 2, and 3: the ELECTRON trial. 63rd Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD), 9-13 November 2012, Boston. Oral abstract 229.
3. Kowdley KV et al. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. 63rd Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD), 9-13 November 2012, Boston. Late breaker abstract LB-1.
4. Ly KN et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012 Feb 21;156(4):271-8. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1169805>
5. CDC. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965. Recommendations and Reports. 17 August 2012 / 61(RR04);1-18. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6104a1.htm>
6. Kirk O et al. Increases in acute hepatitis C (HCV) incidence across Europe: which regions and patient groups are affected? 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O242. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18116>
7. Grint D et al. Temporal changes and regional differences in treatment uptake of hepatitis C therapy in EuroSIDA. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012. Oral abstract O243. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18118>

SPECIJALNI IZVJEŠTAJ

Tokovi antiretrovirusnih istraživanja 2012. (Pipeline report)

Simon Collins, HIV i-Base

Uvod

Dva aspekta antiretrovirusne terapije tokom prethodne godine je razvijeno odvojenim putanjama uprkos njihovoj jasnoj povezanosti. Stepem do kojeg su vezani lakše je nagađati nego predviđati, i to ima novi značaj za istraživanje razvoja anti-HIV lijekova.

Prvi - i tradicionalni fokus za ovaj godišnji pregled tokova – je razvoj novih komponenti kroz rane i regulatorne faze razvoja, uz nadu da će biti odobrene i istraživane nakon plasiranja na tržištu.

Izvještaj opisuje razvoj piramide koja se formira od hiljade potencijalnih molekula spojenih za postizanje jednog lijeka koji će se pojaviti na tržištu. Također, sumira progres komponenti koje generalno daju rezultate u fazama II/III istraživanja, i ove godine ističe novu dinamiku koja ide u pravcu da koformulirani krajnji proizvod bude uzdignut, u mnogim slučajevima, iznad razine individualnog novog lijeka.

Tako će za par godina postojati bezbroj kombinacija fiksnih doza za primjenu jednom dnevno u jednoj piluli (FDC). Kada doktor bude mogao da pita, „*Koju biste od ovih šest pilula željeli da uzimate svaki dan?*“ biće značajno dostignuće za svakoga ko se sjeća kompleksnosti ranog HAART-a (pune ruke pilula sa višestrukim dozama i ograničenjima u ishrani) – čak i ako, detaljno, virološki neuspjeh u rezistenciji jednog FDC-a dovodi do posljedničkog oslanjanja na drugi. Saradnja između kompanija je neobična u drugim zdravstvenim oblastima, ali su tradicionalne prepreke prevaziđene od strane nekih kompanija koje se bave proizvodnjom HIV formulacija. Činjenica je da je zapadno tržište za bolje lijekove i dalje vrlo konkurentno i profitabilno.

Međutim, drugo ograničenje u razvoju, a onda i u progresu, je obavezni pritisak nametnut zdravstvenim službama, posebno u zemljama koje se baziraju na javnom zdravstvu – ili pomoći donatora. Tokom

ekonomske recesije, i u bogatim i u siromašnim državama, potencijalni utjecaj očiglednog isteka roka često korištenih, potvrđenih lijekova izazvao je istraživačke kompanije ne samo da proizvode bolje, efektivnije i sigurnije lijekove, već i da ih dovedu na tržište po cijeni koja će omogućiti njihovu široku primjenu.

Ovaj ekonomski pritisak već sadrži probleme zdravstvenih radnika i aktivista u istoj mjeri kao i korisnika zdravstvene njege. Za većinu ljudi koji imaju pristup terapiji, HIV je postao u velikoj mjeri bolest koja se može kontrolirati. Kao takva, ona sada mora da funkcioniše u okviru postojećih zdravstvenih budžeta. Kada su resursi ograničeni – a po definiciji uvijek jesu – prioritet za pristup finansiranju mora biti određen pomoću neke komparativne procjene potreba. Do tada, cijena za nove lijekove generalno sadrži neko povećanje za dodanu vrijednost, ali antiretrovirusne (ARV) kombinacije za osnovnu terapiju u velikoj mjeri moraju funkcionirati na istom terenu sa oko \$10,000 SAD godišnje.

Potencijal za generičke verzije široko primjenjivanih lijekova, kako bi se smanjili troškovi lijekova u razvijenim zemljama, mogu upravljati potrebom za slično konkurentnim cijenama novih odobrenih lijekova, barem za države čiji zdravstveni sistemi imaju najmanju fleksibilnost na prodajne cijene. Većina osiguranih u zdravstvenoj zaštiti u Sjedinjenim Američkim Državama može biti zaštićeno, ali u 2012. godini, Program pomoći u lijekovima za AIDS (ADAP) i dalje ima više od 2.000 ljudi na svojoj listi čekanja. Patent za efavirenz u SAD koji ističe 2013. godine može doživjeti promjenu prakse prepisivanja za kombinaciju fiksnih doza Atripla, s obzirom na njegovu dominantnu ulogu kao preferiranog osnovnog lijeka. Patent za nevirapin u SAD je istekao u jedanaestom mjesecu 2011. godine, i do petog mjeseca 2012. godine FDA je odobrila

generičku formulaciju dobijenu od deset različitih proizvođača. Kombinirana formulacija AZT/3TC-a sada također nije dostupna pacijentima, s tim da im je dostupna generička verzija.

Suprotno, efektivnost troškova liječenja u današnjoj praksi također može podstaći generičke kompanije da naplaćuju veće cijene, čak i uz konkurenciju. Kada su ddI, AZT, 3TC i noviji nevirapin prestali da budu dostupni pacijentima, čak i uz ograničeniju kliničku upotrebu, cijene generičkih lijekova u zapadnim zemljama smanjene su samo za nijansu u poređenju sa cijenama brendiranih lijekova. Pokazatelj značaja finansijskih ograničenja u sistemu javne zdravstvene njege, međutim, jeste da čak i male uštede jesu dovoljne za neke zemlje da prebace pacijente koji su bili prethodno stabilni pomoću koformuliranih lijekova kao što je Truvada (tenofovir+FTC) ili Epzikom/Kiveksa (abakavir+3TC) na ili tenofovir ili abakavir, plus generički 3TC, na osnovu male razlike između 3TC-a i FTC-a. Druge mjere za smanjenje budžeta za lijekove, istaknute u otvorenoj literaturi za radionicu farmakologije ove godine, uključuju podsticanje kompanija na veće popuste, na sniženje cijena najskupljih lijekova, upotrebom prvenstveno jefitnijih opcija, i upotrebom pojačane-PI monot-

erapije – strategija koja je u početku razvijena, barem djelimično, za pacijente u SAD sa ograničenim zdravstvenim osiguranjem. U Evropi, mnoge od ovih mjera su već upotrebljene u Portugalu, Španiji i Velikoj Britaniji.

Na sreću, fiskalna osnova za sistem zdravstvene njege baziran na osiguranju, posebno u SAD, koliko god da je model javnog zdravstva problematičan, ostaje dovoljno jaka da industrijski analitičari sa sigurnošću predvide da će razvoj HIV lijekova nastaviti da daje profitabilni povrat investicije, i da će buduća dominacija skupljih lijekova nadoknaditi utjecaj generičkih.

Za bilo koga ko prati farmaceutski PR, uočljivo je obeshrabrujuće ponašanje, jer neke kompanije ističu neadekvatnost svojih potvrđenih lijekova da bi promovirali nove sastojke koji su razvijeni na osnovu studija ne-inferiornosti.

Pregled progressa tokova istraživanja sastojaka

Razvoj individualnih sastojaka tokom prošle godine prikazan je u Tabeli 1. Tabela uključuje ažuriranje prošlogodišnjeg izvještaja i podataka o novim sastojcima koji su napredovali od faze predkliničkog razvoja.

Svaki sastojak se potom detaljno diskutira.

Tabela 1. Prikaz tokova istraživanja sastojaka u 2012.

Agens	Sponzor	Klasa/ tip	Status	Komentari
rilpivirin/tenofovir/ FTC	Tibotec/Janssen	Kombinacija fiksne doze (ne-nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) + nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze	Odobren	Odobren od strane FDA Avgusta 2011 i od strane EMA u Septembru 2011
Quad	Gilead	Kombinacija fiksne doze (pojačani inhibitor integraze + Truvada)	Podnesen zahtjev za odobrenje	Dvije faze III studija koje porede Quad sa Atripla-om i atazanavir/ritonavir + Truvada predstavljeno na CROI-u 2012 i objavljeno u Lancet-u.
dolutegravir (GSK1349572)	Shionogi/ViiV	Inhibitor integraze	Faza III/ Prošireni pristup	Vrhunski rezultati iz jedne od četiri tekućih faza III studije su objavljeni. Neinferoran u odnosu na raltegravir kod pacijenata u probnom tretmanu
cobicistat	Gilead	Farmakokinetički (PK) pojačivač	Faza III	Vidjeti Quad, iznad. Tekuće studije uključuju koformulaciju sa darunavirom, atazanavirom, i drugim četvrtim lijekom FDca. Prijavljen kao posebni sastojak u Junu 2012.
elvitegravir	Gilead	Inhibitor integraze	Faza III	Vidjeti Quad, iznad. Druge studije su u toku. Prijavljen kao poseban sastojak u Junu 2012.
GS-7340	Gilead	Nukleotid (prolek tenofovira)	Faza III	Približno – 1.7 log smanjenje viralne koncentracije (vs. -1.0 log sa tenofovirom DF) nakon 10 dana monoterapije. Početno je odabrana doza od 25mg za razvoj, ali je doza od 10mg korištena u FDCu sa kobicistatom. Tekuće studije uključuju, u Quad formulaciji, zamjenu tenofovira; i u prvoj PI-baziranoj jednoj tableti FDca
BMS-663068	Bristol-Mayers Squibb	Inhibitor vezivanja (gp120)	Faza IIb	Bez prezentacija od CROIa 2011. Nova 24-sedmična faza II tekuća studija otkrivanja doze sa raltegravirom + tenofovirom vs. atazanavir+ritonavir + reltegravir + tenofovir
BMS-986001 (bivši festinavir/ OBP-601)	Bristol-Mayers Squibb	NRTI (sličan stavudinu/d4T)	Faza IIb	Otkrivanje doze od 100, 200 i 400 mg jednom dnevno u poređenju sa tenofovirom, i sa efavirenzom + 3TC osnovom NRTIa
lersivirin (UK-453061)	ViiV	NNRTI	Faza IIb	Rezultati faze IIb 48-nedelja prijavljuju neinferornost prema efavirenu kod probnih pacijenata. Tekuća faza II u odnosu na etravirin. Nije objavljena faza III studije
apricitabin	Avexa	NRTI	Faza II	Iako je faza III studije započeta, povučena je od strane Avexa usljed nesigurnosti oko finansijskog sponzorstva
cenikriviroc (TBR-652)	Tobira	CCR5 inhibitor (također aktivan protiv CCR2)	Faza II	Tekuća faza II studije kod probnih pacijenata u poređenju sa efavirenzom, oba sa tenofovir/FTC osnovom NRTIa
S/GSK1265744	Shionogi/ GlaxoSmith-Kline (GSK)	Inhibitor integraze	Faza II	Prateći sastojak dolutegravira koji može imati terapeutsku aktivnost pri dozama od 30 mg ili manjim. Razvoj je trenutno fokusiran na mjesečnu injekciju formulacije
CMX157	Chimerix	NRTI (sličan tenofoviru)	Faza I	Bez studija u prošloj godini
ibalizumab (TMB-355; bivši TNX-355)	TaiMed Biologics	CD4-zavisna humanizovana IgG4 monoklonalna antitijela	Faza I	Iako je faza I studije navedena za 2011, nije bilo novih rezultata o ovom sastojku nekoliko godina
relpivirin-LA (dugo-djelujuća injekcija)	Janssen	NNRTI	Faza I	Jedina studija dugo-djelujuće formulacije (mjesečna injekcija) stopirana je rano od strane sponzora. Buduće studije uključuju ga kao komparator za slične formulacije S/GSK1265744

Odobrenja od 2011. godine

Između dva izvještaja o tokovima i-Base-a, odobrena je samo jedna nova komponenta. To je kombinacija fiksnih doza (FDC) NNRTI rilpivirin-a koformuliranog sa tenofovir-om i FTC-om koji je odobren od strane Agencije za hranu i lijekove SAD (FDA) u osmom mjesecu 2011. (kao Complera), i od strane Evropske Agencije za lijekove (EMA) devetog 2011. (kao Eviplera).

Rilpivirin je već bio odobren u SAD par mjeseci ranije. Primjetno, dobio je indikacije samo za početnu terapiju, sa oprezom pri upotrebi kod pacijenata sa virusnom koncentracijom <100,000 kopija/mL i uz isticanje značaja adherencije, primjene uz hranu, i potencijalna za unakrsnu rezistenciju sa NNRTI-ima prvog i drugog reda.

Međutim, nekoliko postojećih sastojaka su na ivici regulatorne odluke, a drugi su u naprednoj fazi III studije.

Ažuriranje podataka o sastojcima sa rezultatima iz faze II/III

Dolazeći tokovi mogu se kategorizirati široko, kao „očekivanja“, „rani dani“ i „proba“.

- Očekivanja: Quad (elvitegravir/kobicistat/tenofovir/FTC), elvitegravir, cobicistat, GS-7340, dolutegravir, 572-Trii (dolutegravir/abakavir/3TC), i Quad varijacije (upotreba GS-7340 i darunavir-a).
- Rani dani: S/GSK1265744, lersivirin (UK-453061), BMS-986001 (bivši OBP-601), BMS-663068, cenicrivoric (TBR-652), rilpivirin-LA (dugo-djelujuća injekcija).
- Proba: apricitabin, ibalizumab (TMB-355; bivši TNX-355), CMX157, CTP-518.

Quad: Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/FTC

Trenutno u razvoju od strane Gilead-a, Quad je jedna tableta FDC elvitegravir-a (inhibitor integraze), cobicistata (farmakokinezički (PK) pojačivač), tenofovir-a (nukleotid), i FTC-a (nukleosid) koja se uzima jednom dnevno uz hranu. Quad je podnesen na odobrenje FDA-u desetog 2011. sa odlukom koja se očekuje u osmom mjesecu 2012.

Najznačajniji rezultati dobiveni iz dvije nasumične, placebo-kontrolirane, dvostruko slijepe studije faze III objavljeni su u oktobru 2011. i predstavljeni na 19. Konferenciji o retrovirusnim i oportunističkim infekcijama (CROI) 2012., a objavljeni su i u Lancet-u. Poređen je Quad sa efavirenzom/tenofovirom/FTC-om (Atripla) u jednoj, i sa atazanavirom/rito-

navirom sa tenofovir-om/FTC-om u drugoj studiji. Tokom 2011. godine, Savjetodavni komitet FDA pregledao je Quad i glasao 13 prema 1 za preporučeno odobrenje na osnovu generalne sigurnosti i efikasnosti, ali uz isticanje renalnih komplikacija (glas protiv je dao specijalista za bubrežne bolesti, na osnovu nedostatka podataka o sigurnosti u poređenju sa postojećim mogućnostima). Ograničeni podaci o upotrebi kod žena i amerikanaca afričkog porijekla, gdje su renalne bolesti češća pojava, također su primijećeni od strane FDA.

Primarna krajnja tačka u obje studije faze III bila je udio pacijenata sa neuočljivim viralnim sadržajem (<50 kopija/mL) u 48. sedmici otkrivenim pomoću analiziranja namjere liječenja, bez definirane superiornosti prema donjoj granici od -12% i uključena je stratifikacija pacijenta prema osnovnom viralnom sadržaju iznad i ispod 100,000 kopija/mL. Virološka efikasnost je bila oko 90% (iako je prosječni osnovni viralni sadržaj bio samo 31,000 kopija/mL u jednoj studiji), tolerantnost je bila dobra, a diskontinuitet je bio primjetno nizak u svim oblastima. U obje studije je zaključeno da je Quad superioran u odnosu na uporedive kombinacije. Studija 236-0102 poredila je Quad sa Atripla-om i uključivala je 700 probnih pacijenata u SAD i Porto Riku.

Osnovne karakteristike uključivale su srednju starost od 38 godina i niski prosječni viralni sadržaj (31,000 kopije/mL), iako je jedna trećina učesnika počela sa >100,000 kopija/mL. Prosječni nivo CD4 je bio malo ispod 400 ćelija/mm³, sa 12% učesnika koji su na početku bili na 200, 32% je počelo sa razinom od 200-350 i 350-500, a 23% je počelo sa više od 500 (procenti iz Quad grupe, ali slični su u grupi sa Atripla-om). Studijsku grupu su činili uglavnom muškarci (88%), dok je etničku pripadnost činilo 61% bijelaca, 31% afro-amerikanaca, i 8% drugih. Manje od 5% učesnika u svakom ogledu je imalo ili HBV ili HCV koinfekciju.

Diskontinuitet prije 48. sedmice javio se u 11% kod Quad-a naspram 13% kod Atripla-e iz uglavnom sličnih razloga.

Broj virusnih kopija je potisnut do neuočljivog kod 88% pacijenata naspram 84% (razlika +3.6%, 95%CI, -1.6 do +8.8) ispunjavajući kriterij za superiornost, sa 7% pacijenata u svakoj grupi koji su pokazali virološki neuspjeh, i 5% naspram 9% sa nedostatkom podataka (sve je Quad naspram Atripla-e). Odgovori po pod-grupama (broj virusnih kopija,

CD4 razina, rasa, spol, starost i razina adherencije) nisu značajno različiti, ali više idu u korist Quad-u. Povećanje CD4 ide u korist Quad grupi, sa +239 ćelija/mm³ naspram +206 ćelija/mm³ (P=0.009).

Oko polovine pacijenata u svakoj grupi nije pokazalo uspjeh kada su u pitanju mutacije vezane za otpornost na inhibitore integraze (uglavnom E92Q) ili NNRTIa (uglavnom K103N), mutacije su se javile kod 8 od 14 naspram 8 od 17 pacijenata.

Većina sporednih efekata prijavljena su kao blaga (ocjena 1), sa statistički značajnim razlikama koje uključuju veću mučninu u Quad grupi (21% vs. 14%), i abnormalnije snove (15% vs. 27%), nesanicu (9% vs. 14%), vrtoglavicu (7% vs. 14%), i osip (6% vs. 12%) u Atripla grupi.

Diskontinuitet vezan za neželjene efekte nastaje usljed osipa (0% vs. 1.4%), renalnih poremećaja (1.4% vs. 0%), depresije (0.3% vs. 0.9%), abnormalnog sna (0% vs. 0.6%), sve je Quad naspram Atripla grupe, sa 3% u svakoj grupi usljed umora ili paranoje.

Najčešća ocjena 3 ili 4 laboratorijskih abnormalnosti nastala kod više od pet pacijenata u svakoj grupi u velikoj mjeri je slična i generalno niska, uključujući kreatinin kinazu (5% vs. 11%), AST (2% vs. 3%), ALT (1% vs. 3%), GGT (2% vs. 5%), neutrofilis (2% vs. 3%), amilazu (2% u svakoj grupi), i hematuriju (2% vs. !%), u svim slučajevima Quad-a naspram Atripla-e.

Serum kreatinina povećan je za oko 0.1-0.2 mg/dL do 2 sedmice u Quad grupi što je održano do kraja 48 sedmice, u poređenju sa promjenama kod Atripla grupe (P<0.001).

Povećanja ukupnog holesterola u stanju gladovanja (TC), LDL holesterola, i HDL holesterola bila su značajno veća u grupi Atripla nego u Quad grupi, ali nije bilo razlike među grupama u više kliničkih značajnom TC/HDL odnosu ili kod triglicerida (+7 mg/dL u svakoj grupi).

Druga Quad studija, nazvana 236-0103, poredi Quad sa atazanavirom/ritonavikom, pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a, plus tenofovir/FTC (Truvada) kod 708 probnih pacijenata. Osnovne karakteristike su bile vrlo slične studiji 236-0102: prosječna starost 38 godina, 90% muškaraca, i 74% bijelaca. CD4 razina, viralni sadržaj, i koinfekcija hepatitisa također su bili slični, sa 40% učesnika koji su imali viralni sadržaj $\geq 100,000$ kopijama/mL (ali je medijana bila malo veća 63,000 kopija, mL). Kriterij isključivanja za ovu studiju uključivao je renalnu funkciju definiranu u vidu eGFR-a < 70 mL/min.

Virološka efikasnost (<50 kopija/mL u 48.sedmici) bila je 92% naspram 88% (razlika +3.5%, 95%CI, -1.0% do +8.0%) u korist Quad-a, što ispunjava kriterij za superiornost. Kod pacijenata sa osnovnim viralnim sadržajem $\geq 100,000$ kopija/mL, stopa reakcije bila je 85% naspram 82% (P=NS). Virološki neuspjeh (FDA snimak algoritma) bio je 5% u obje grupe. Povećanje medijane CD4 u ovoj studiji bilo je blizu +207 ćelija/mm³ naspram +211 ćelija/mm³, i stope otpisa za neželjene efekte bile su 4% naspram 5% (kod Quad odnosno atazanavir/r grupe).

Neželjeni efekti koji se javljaju kod $\geq 5\%$ pacijenata bili su slični u obje grupe, osim povišenog nivoa bilirubina, koji je bio značajno veći u grupi atazanavir/ritonavir. Diskontinuitet se javio usljed dijareje (4% vs. 5%); pireksije (1% vs. <1%); mučnine (1% vs. 0%); povraćanja i umora (svaki <1% vs. 1%); i žutice, vrtoglavice, žutih beonjača i alergijske reakcije na lijek (svaki 0% vs. <1%). Najčešća ocjena 3 ili 4 laboratorijskih abnormalnosti nastalih u barem 2% slučajeva u svakoj grupi bila je prilično slična, uključujući kreatin kinazu (6% vs. 7%); hematuriju (4% vs. 2%); AST (2% vs. 3%); ALT (2% vs. 2%); amilazu (2% u svakoj grupi); i povećani bilirubin (1% vs. 58%), sve važi za Quad grupu naspram atazanavir/ritonavir grupe. Serumski kreatinin je povećan za približno 0.0.8 mg/dL do 2 sedmice u Quad grupi, i bio je 0.12 mg/dL u 48 sedmici, u poređenju sa 0.05 mg/dL kod atazanavir/ritonavir grupe (P<0.001). Promjena medijane kod CLCr-a sa osnovne razine bila je -12.7 mL/min kod Quad i -9.5 mL/min (P<0.001) kod grupe atazanavir/ritonavir. Povećanje lipida bilo je slično za TC, LDL i HDL holesterol (za sve P=NS), ali su se trigliceridi manje povećali u Quad grupi (+5 mg/dL vs. +23 mg/dL; P=0.006).

Promjena medijane u gustini minerala sadržanih u kostima bila je slična za obje grupe. Promjene kičme smanjene su za oko 3% u 24 sedmici i ostale su iste, sa smanjenjem u 48 sedmici od -2.45% naspram -3.48% (P=0.25 za oba poređenja grupa). Smanjenje u kukovima bilo je pod konstantnim nagibom za obje kombinacije od oko -1.5% naspram 2.0% u 24 sedmici, i -2.87% naspram 3.59% u 48 sedmici (P=0.12).

Podaci o sigurnosti, dati na 206. strani dokumenta FDA, prijavljuju renalne neželjene efekte od 1.6% za Quad (N=12) u poređenju sa 0.5% (N=2) za Atripla i 0.6% za atazanavir (N=2), što je dovelo do šest diskontinuiteta u Quad grupi naspram jednog kod ata-

zanavira. Dva od ovih pacijenata imali su eGFR<70 na početku ili pri ispitivanju. Stope za dobivanje Fankoni sindroma i renalno tubularnog poremećaja prijavljene su u vrijednosti od 0.7% odnosno 0.3%. Ovi rezultati u velikoj mjeri podržavaju ovu važnu novu FDC mogućnost. Najmanje tri studije faze III su već u toku za pacijente sa trenutno stabilnim PL-ima, NNRTI-ima, ili drugim kombinacijama na bazi integraze za prelazak na Quad.

Elvitegravir (GS-9137)

Elvitegravir je inhibitor integraze koji se uzima jednom dnevno i koji, sa pojačavanjem (150 mg cobicistat ili 100 mg ritonavira), ima polu-vrijeme eliminacije u plazmi od 9.5 sati, i postiže prosječno smanjenje viralnog sadržaja od oko 2 log kopija/mL nakon 10 dana monoterapije.

Elvitegravir se metabolira primarno od strane CYP3A i sekundarno preko UGT1A1/3, i zahtijeva smanjenu dozu (sa 150 mg na 85 mg dnevno) ako se koristi u kombinaciji sa atazanavirom. Nedavne studije su pokazale da ne postoji interakcija sa rourvastatinom, ali je isto primjećeno da su rifabutin i drugi mikobakterijski lijekovi trenutno kontraindicirani.

Iako je već podnijet zahtjev za zakonsko odobrenje kao komponenta Quad-a, i većina tekućih istraživanja uključuje Quad, evitegravir je također uključen u slični FDC Gilead-a koji koristi tenofovir pro-lijek GS-7340 umjesto tenofovira.

Elvitegravir je također razvijen kao odvojeni sastojak, iako je predmet ograničenijih istraživanja.

Faza III randomizirane studije trenutno poredi elvitegravir/ritonavir sa raltegravirom (gdje obje grupe koriste dodatne lijekove) kod pacijenata koji imaju iskustva sa tretmanom. Kako je sada u toku, studija bi trebala uskoro da proizvede rezultate.

Elvitegravir je predložen FDA-u kao odvojena komponenta u šestom mjesecu 2012.

Cobicistat (GS-9350)

Cobicistat je PK pojačivač i predstavlja potentni inhibitor citohroma P450 3A4. Slab je kao inhibitor 2D6 ali ne i drugih CYP ili UGT puteva, i ima inhibitoryni efekat sličan ritonavir-u na druge nosioce koji utječu na metabolizam lijeka, uključujući Pgp, BCRP, i OATP1B1.

Cobicistat također ima profil kratkoročnih neželjenih efekata sličan onom kod ritonavira, uključujući efekat na gastrointestinalni trakt i lipide, ali bez an-

tivirusne aktivnosti. Iako je potencijal za renalne komplikacije ispitivan u studiji na osnovu njegove upotrebe u Quad-u, prosječni eGFRi u 24 sedmici bili su stabilni, i slični ritonaviru u fazi II studije (onoj koja uključuje tenofovir). Strateški značaj cobicistata jeste taj što predstavlja novu opciju za razvoj napredovanja kod pojačanih formulacija.

Prikupljeni podaci o renalnom efektu za prijedlog Quad-a FDA-u prijavili su slične renalne događaje u studiji cobicistata naspram ritonavira (N=6 svaki), sa 1.5% stope diskontinuiteta za cobicistat. Cobicistat također proizvodi malo povećanje serumskog kreatinina koji rezultira malim smanjenjem u procijenjenom ali ne i stvarnom GFR-u. Izuzetno pitanje vezano za kliničko rukovanje povećanjem serumskog kreatinina viđenog u obje Quad studije je predloženo: povećanje od 0.4 mg/dL ili veće možda može da se koristi kao konzervativni presjek za rješavanje problema vezanih za potencijalnu renalno tubularnu toksičnost tenofovira.

Kao kod elvitegravira, PK pojačivač cobicistat je već predložen za zakonsko odobrenje kao komponenta Quad-a. Također je koformuliran u FDC sa elvitegravirom, FTC, i pro-lijeком tenofovira GS-7340, i, u saradnji između Gilead-a i Janssen-a, sa inhibitorom HIV proteaze, darunavirom, FTC-om, i GS-7340.

Također postoje planovi za saradnju između Gilead-a i Janssen-a (za darunavir) i BMS (za atazanavir) kako bi se cobicistat kombinirao sa ovim PI-ovima radi eliminiranja potrebe za odvojenim pojačivačem.

Ograničeno istraživanje je u toku za cobicistat kao odvojenu komponentu, ali 48-o sedmični rezultati se očekuju u toku 2012-te iz faze II studije gdje se cobicistat poredi sa ritonavirovom kao pojačivač za atazanavir kod pacijenata koji se prvi put tretiraju.

Rezultati iz nedavne studije predstavljeni na 13. Međunarodnoj radionici farmakologije uključivali su podatke koji podržavaju sigurnost upotrebe cobicistata dva puta dnevno (150 mg BID rezultirao je sa oko četverostruko većom izloženošću u poređenju sa 150 mg jednom dnevno). Iako je utjecaj cobicistata kao pojačivača darunavira isti kao za ritonavir, to nije slučaj sa tipranavirom (inhibitor HIV proteaze koji se koristi za rezistenciju kombinacije više lijekova). Izloženost tipranavira je značajno manja kada se on pojača cobicistatom, a izloženost cobicistata je 90% manja nego kod samostalnog cobicistata.

Uporedivi rezultati biodostupnosti također su predstavljeni za dvije formulacije fiksnih doza daruna-

vir/cobicistat (800mg/ 150mg) u poređenju sa darunavri/ritonavir (800mg/100 mg).

Tekuća faza III studije koristi cobicistat u kombinaciji koja pojačava darunavir ili atazanavir i uključuje studiju sigurnosti za pacijente sa blagim do umjerenom umanjanim renalnim funkcijama u osnovi.

Cobicistat je predložen FDA-u kao odvojena komponenta u šestom mjesecu 2012.

GS-7340

GS-7340, se razvija od strane Gilead-a, kao pro-lijek NRTI tenofovir-a, ima veći potencijal pri mnogo manjim koncentracijama, i također će koristiti manje aktivne farmaceutske sastojke (API) vezane za viralni utjecaj, što je veoma značajno jer utječe na finalne troškove u zemljama sa ograničenim resursima. Ovo je važno s obzirom na oslanjanje na stavudin koji – uprkos svojoj toksičnosti – i dalje koristi možda 50% ljudi pri liječenju, globalno, jer nemaju pristup tenofovirusu. Doza od manje miligrama će također produžiti njegovu upotrebu u koformulacijama sa drugim anti-retrovirusnim lijekovima.

Iako se tenofovir uveliko koristi – procjene govore da ga koristi možda 50% pacijenata u zapadnim zemljama, a Gilead sada nastupa na tržištu na osnovu „dugogodišnjeg iskustva u upotrebi kod devet miliona pacijenata“ – ostaju pitanja o njegovom potencijalnom dugoročnom utjecaju na renalne funkcije. Tokom 2012-te, dvije velike srodne studije – studija Prikupljanja podataka o neželjenim efektima anti-HIV lijekova (D:A:D) u Evropi, i studija u SAD Odjeljenju za poslove veterana – prijavljuju povezanost između upotrebe tenofovira i renalnog zdravlja kod pacijenata sa u osnovi normalnim renalnim funkcijama.

U poređenju sa trenutnom formulacijom tenofovira, prosječna in vitro efektivna koncentracija (EC50s) za GS-7340 je 0.008 uM naspram 0.05 uM u MT-2 ćelijama, 0.003 uM naspram 0.015 uM u PBMCima, i 0.014 uM naspram 0.06 uM u makrofagama. Ispitivanje početne doze u 10-o dnevnoj monoterapiji sa ranim formulacijama prijavljuje smanjenje viralnog sadržaja od oko -1.0 log pri dozama od 50 mg i 150 mg, u poređenju sa 0.5 log sa TDF-om, sa koncentracijama u plazmi GS-7340 koje su bile 88% niže, i intracelularnim koncentracijama koje su četiri puta veće, u poređenju sa TDF-om.

Na CROI-u 2012-te, slična studija ispitivanja doza nasumično je odabrala 38 pacijenata bez ili sa iskustvom u liječenju (ali osjetljivih na tenofovir) podvrgnutih 10-odnevnoj monoterapiji GS-7340 a koji su koristili 8 mg, 25 mg, i 40 mg nove formulacije, sa placebo i TDF grupama za kontrolu. Primarna krajnja tačka je vremenski mjerena prosječna promjena viralnog sadržaja (DAVG) u 11 danu.

Osnovne karakteristike uključuju: starost 38 godina; 97% muškaraca; i 50% bijelaca/ 38% Afro-amerikanaca. Prosječni viralni sadržaj i razina CD4 bili su 31, 000 kopija/mL odnosno 478 ćelija/mm³.

DAVG rezultati su bili -0.76, -0.94, -1.13,-0.48, i -0.01 log kopija/mLČ kod doza od 8 mg, 25 mg, 40 mg, TDF odnosno placebo grupe, sa prosječnim smanjenjem viralnog sadržaja od -1.08 log (8mg), -1.46 log (25mg), -1.73 log (40mg), -0.97 log (TDF) i -0.07 log (placebo). Javile su se značajne razlike između grupa od 25 mg i 40 mg u odnosu na TDF, ali to nije slučaj sa dozom od 8 mg.

Izloženost tenofovirusu u plazmi nad GS-7340 grupama bila je oko 80-97% manja u poređenju sa TDF-om, sa intracelularnim koncentracijama PBMCa sedam puta većim kod doze od 25 mg, i dvanaest puta većim kod doze od 40 mg.

Nije bilo klinički značajnih laboratorijskih abnormalnosti ili ozbiljnih lijekom uzrokovanih neželjenih efekata, nije bilo diskontinuiteta, i nema dokaza o rezistenciji za period od 10 dana.

Iako nisu uočeni renalni problemi nakon 10 dana, to će svakako biti važan aspekt daljnjih studija, uključujući to da li se povećana intracelularna koncentracija GS-7340 akumulira u renalno tubularnim ćelijama. In vitro podaci o MT-2 ćelijama, PBMC-u, i makrofagama ne ukazuju na povećane razine intracelularnog difosfata. CNS penetracija usljed GS-7340 bi trebala biti slična kao kod TDF-a.

Iako je odabir doze od 25 mg za jedan sastojak prijavljen, farmakokinetička interakcija sa cobicistatom koji pojačava GS-7340 podržala je upotrebu doza od 10 mg u koformulacijama; to podrazumijeva upotrebu sa elvitegravinom/kobicistatom/FTC-om, i sa darunavriom/cobicistatom/FTC-om u prvoj PI - baziranoj jednoj tableti FDC-a, od kojih su obje dio tekućih faza II studija. Interakcija renalnih komplikacija sa utjecajem cobicistata na renalne funkcije također će biti ključni aspekt ovih studija.

Dolutegravir

Dolutegravir je inhibitor integraze koji je razvio ViiV Healthcare i koji ima prednosti u odnosu na raltegravir i elvitegravir. Dozira se jednom dnevno kod pacijenata koji se prvi put tretiraju i dva puta dnevno kod pacijenata koji imaju iskustvo sa terapijom; ne zahtijeva pojačavanje; ima malu PK varijabilnost, potencijalno drugačiji profil rezistencije od raltegravira, i visoki potencijal pri dozama sa manje miligrama.

Dolutegravir se metabolira primarno od strane UGT1A1, upotrebom CYP3A kao manje rute (10-15%) ali nema klinički utjecaj na inducirane ili inhibirane veći CYP, UGT, ili putanja nosioca (osim OCT2). Očekuje se da se interakcijom može klinički upravljati pomoću prilagodavanja doze, kada je potrebno. Trenutno poznata interakcija uključuje značajno povećanu izloženost dolutegraviru sa atazanavirom (pojačano ili ne), i smanjenu izloženost sa darunavirom, fosamprenavirom, tipranavirom, efavirenzom, i rifabutinom (za 30.75%; ne smatra se klinički značajnim za pacijente koji se prvi put tretiraju). Međutim, etravirin smanjuje izloženost dolutegraviru za 88% i može se koristiti ako se primjenjuje zajedno sa lopinavirom/r ili darunavirom/r (koji povećavaju izloženost dolutegraviru). Dolutegravir se mora primjenjivati dva puta dnevno sa rifampinom i antacidima u razmaku od najmanje dva sata (zbog helacije metalnih katjona umjesto pH efekta). Postoje ohrabrujući sigurnosni podaci do 96 sedmice iz faze II studija, i rezultati faze III prijavljuju superiorne krajnje rezultate u poređenju sa raltegravinom kod pacijenata koji se prvi put tretiraju. Dodatno, studija sa dvije FDC formulacije dolutegravira sa abacavirom i 3TC (naziv sastojka: 572-Trii) je završena, i zadovoljavajući rezultati su već predstavljani za pedijatarsku formulaciju u spreju. Dolutegravir je već dostupan i programu proširenog pristupa.

U aprilu 2012, rezultati iz faze III SPRING-2 studije koja poredi dolutegravir sa raltegravinom kod pacijenata koji se prvi put tretiraju prijavljuju superiornost na osnovu viralne supresije (<50 kopija/mL) u 88% naspram 85% u grupi dolutegravira naspram raltegravira, (95%CI, -2.2 do +7.1%), sa donjom granicom od 95% intervala povjerenja koja je iznad predodređenih – 10%. Nisu primjećene razlike u toleranciji između grupa.

Rezultati studije SPRING-1 za ispitivanje doze dolutegravir/abacavir/3TC u odnosu na efavirenz/

tenofovir/FTC (Atripla) kod pacijenata koji se prvi put tretiraju predstavljani su na CROI-u 2012-te u vidu kasne oralne primjene, i bili su vrlo slični za period od 96 sedmice i 48 sedmica za grupu doze od 50mg.

Dvije stotine i pet učesnika je nasumično odabrano da se podvrgne tretiranju dolutegravir u dozama od 10 mg, 25 mg ili 50 mg jednom dnevno u poređenju sa efavirenzom. Osnovna demografija uključivala je: 86% muškaraca; 80% bijelaca; 26% je imalo osnovni viralni sadržaj >100,000 kopija/mL; i 67% je koristilo tenofovir/FTC kao NRTI strukturu.

U 96 sedmici, dio pacijenata sa viralnim sadržajem <50 kopija/mL (TLOVR) bio je 79%, 78% odnosno 88% za grupe doza od 10 mg, 25 mg, i 50 mg, naspram 72% u grupi efavirenza. Virološki neuspjeh javljao se češće u grupama sa manjim dozama: 13% (N=7), 8% (N=4), 4% (N=2), i 8% (N=4) za grupe doza od 10 mg, 25 mg, 50 mg odnosno efavirenz, ali su to mali studijski brojevi, i polovina ovih pacijenata koji čine neuspjeh tretmana prema TLOVR analizama suzbili su viralni sadržaj na <50 kopija/mL do 96 sedmice. Kod pacijenata nisu primjećene mutacije vezane za rezistenciju inhibitora integraze ili NNRTIa.

Povećanja razine CD4 nisu bila statistički različita u 96 sedmici: +338 ćelija/mm³ za kombinirane grupe dolutegravira naspram +301 ćelije/mm³ za efavirenz (P=0.155).

Samo dvoje ljudi je prekinulo upotrebu dolutegravira usljed neželjenih efekata (jedan u svakoj od grupa doze od 25 mg i 50 mg) u poređenju sa pet u grupi efavirenza. Neželjeni efekti su bili manji u grupi dolutegravira, iako su ozbiljniji neželjeni efekti bili slični. Jedina ocjena ¼ laboratorijskih abnormalnosti javila se u jednom slučaju gdje je došlo do porasta ALT-a vezano za akutni hepatitis C. Nisu zapažene razlike u renalnim funkcijama između grupa.

U toku su faze III studija dolutegravira kod pacijenata koji imaju iskustva u tretmanu a koji su rezistentni na raltegravir ili elvitegravir, i na darunavir/ritonavir kod pacijenata koji se prvi put tretiraju.

Rezultati ispitivanja pacijenata sa iskustvom u liječenju po pitanju mutacija vezanih za virološki neuspjeh nakon upotrebe inhibitora integraze zaista su ohrabrujući, nakon usvajanja povećane doze (na 50 mg dva puta dnevno), s obzirom na historijske poteškoće rezistencije unutar klase.

Prošireni program isporuke za dolutegravir već je pokrenut u Evropi i Sjedinjenim Državama, iako

uz napomenu o značaju upotrebe u kombinaciji sa drugim aktivnim lijekovima kako bi se izbjegla rana rezistencija i daljnji gubitak mogućnosti liječenja kod pacijenata sa kompliciranom rezistencijom na kombinacije više lijekova.

S/GSK1265744

Iako je fokus na dolutegraviru stvorio značajno uzbuđenje, također postoji interesovanje (iako uz minimalnu količinu podataka) o pratećem sastojku integraze iz GSK/ViiV-a, nazvanom S/GSK1265744, koji ima duže poluvrijeme eliminacije (oko 30 sati vs. 15 sati za dolutegravir).

Rani rezultati faze I/II predstavljeni na Međunarodnoj naučnoj konferenciji o antimikrobnim agensima i hemoterapiji (ICAAC) 2009. prijavili su blago smanjenje viralnog sadržaja od 2.6 log kopija/mL nakon monoterapije od 10 dana pri upotrebi doze od 30 mg jednom dnevno kod pacijenata koji se prvi put tretiraju, uz stavove da doza od manje miligrama može biti moguća.

Dugotrajna injektibilna formulacija je također ispitivana radi poređenja njenih farmakoloških mogućnosti sa onima pri oralnoj primjeni i dugodjelujućoj formulaciji NNRTI rilpivirina, sa potencijalnom upotrebom i u vidu tretmana i u pred izlaganju profilakse (PrEP).

Ažuriranje drugih sastojaka

Lersivirin

Lerivirin (prethodno poznat kao UK-453061) je jednodnevni NNRTI u vlasništvu ViiV-a koji je originalno razvio Pfizer, i koji ima rezistentnu putanju za V108I koji se čini drugačijom od K103N ili Y181C putanja vezanih za prvo kreiranje NNRTIa.

Posljednji podaci dobiveni su iz faze II placebo kontrolirane studije sa dvostrukim izborom koja je nasumično podvrgla 193 pacijenta (1:1:1) dozama od 500 mg ili 750 mg lersivirina ili standardnim dozama efavirenza, svaka sa primjenom tenofovir/FTC jednom dnevno. Primarna krajnja tačka bio je procenat pacijenata sa viralnim sadržajem smanjenim na <50 kopija/mL u 48 sedmici, sa praćenjem do 96 sedmice (prema ITT nedostupnim=neuspjelim analizama).

Osnovna CD4 razina i viralni sadržaj su u prosjeku bili 310 ćelija/mm³ (raspon od 122 – 955) odnosno 50,000 kopija/mL (raspon 1,500-1,600,000). Oko 35% pacijenata imalo je početni viralni sadržaj >100,000 kopija/mL, i to se odrazilo u predodređenim analizama rezultata.

Druge osnovne karakteristike uključivale su: prosječnu starost od 36 godina (raspon 21-62); 27% žena, i 60% bijelaca/30% crnaca/10% ostalih. Iako je većina ljudi imala pod-tip B, oko 30% ljudi imalo je pod-tip C vezano za pacijente locirane u Južnoj Africi.

U 48 sedmici, procenat pacijenata sa viralnim sadržajem >50 kopija/mL bio je 79% i 79% u grupama od 500 mg i 750 mg odnosno 86% u grupi efavirenza. Iako studija nije bila namijenjena detekciji razlika u efikasnosti između grupa, grupa lersivirina dala je goru reakciju u poređenju sa efavirenzom (500 mg: -9% razlike; 80%CI, -18.1, 0.8; i 750 mg: -8 razlike; 80%CI, -17.0, 1.2).

Rezultati stratifikovani početnim viralnim sadržajem (koji je bio manji u grupi >100,000 kopija/mL) ili geografskim regionom (manji na lokacijama u Južnoj Africi) nisu se suprotstavili ovim rezultatima. Prosječna razina CD4 povećala se za oko +190 ćelija/mm³ od početne razine i bila je slična.

Ograničeni podaci o virološkom neuspjehu (kod 4 i 5 pacijenta u grupama od 500mg i 750mg odnosno 3 u efavirenz grupi) ukazuju na to da su grupe lersivirina povezane sa M184V plus NNRTI mutacijama kada je rezistencija izolovana. Jedna osoba sa primjetnim mutacijama u grupi efavirenza nije prošla samo sa K103N.

Generalno, kombinirana analiza sigurnosti prijavila je slične slučajeve neželjenih efekata u svakoj grupi, ali je bilo manje ocijenjenih $\frac{3}{4}$ događaja u grupama lersivirina (N=2 i 3) u poređenju sa efavirenzom (N=8). Laboratorijske abnormalnosti nisu bile učestale i konačno su raspodijeljene među grupama. Lipidi su bili stabilni za lersivirin u poređenju sa povećanjem TC-a, LDL-a, HDL-a i triglicerida (TG) za efavirenz, ali je ovo za posljedicu imalo malu razliku između grupa lersivirina i efavirenza (+0.24 i -0.06 vs -0.3) u promjeni odnosa TC:HDL, koji se koristi za procjenu kardiovaskularnog rizika.

Na kraju, studija zaključuje da su obje doze lersivirina pokazale sličnu efikasnost kao i efavirenz tokom perioda od 48 sedmice kod pacijenata koji se prvi put tretiraju i da imaju drugačije profile neželjenih efekata u poređenju sa efavirenzom.

Iako i dalje postoji uloga za novi NNRTI sa aktivnošću protiv rezistencije vezane za nevirapin i efavirenz, veći broj prijavljenih mučnina i glavobolja, čak i niske ocjene, mogu objasniti zašto nema daljnjih kliničkih istraživanja osim praćenja pacijenata iz početnih studija.

BMS-986001 (NRTI)

BMS-986001 (prethodno OBP.601, i, kratko, festinavir) je NRTI sa strukturom sličnom strukturi stavudina (d4T), ali sa sigurnosnim profilom koji se ne može povezati sa sličnim neželjenim efektima. In vitro studije govore da je BMS-986001 slab inhibitor DNK sinteze, i da je malo vjerovatno da će utjecati na mitohondrijalne funkcije.

Najnoviji podaci, prvi put prijavljeni 2010-te, dobiveni su iz pregleda analiza faze I/II studije ispitivanja doza kod pacijenata iskusnih u tretmanu (nisu tretirani najmanje tri mjeseca).

Nakon 10 dana monoterapije, prosječna smanjenja viralnog sadržaja 11-og dana bila su 0.97, 1.15, 1.28, i 1.15 log kod grupa od 100, 200, 300 i 600 mg (vs. -0.07 u placebo grupi), u odnosu na prosječne početne razine u grupama od 4.3-4.6 log (raspon 3.5-5.3 za cijelu studiju).

In vitro podaci o susceptibilnosti lijeka BMS-986001, uključujući susceptibilnost mutacije !151M i NRTI rezistentne na kombinaciju većeg broja lijekova, predstavljeni su na posteru na CROI-u 2008. Iako je antiviralna aktivnost smanjena u prisustvu većine virusa koji nose mutacije vezane za nukleuse (5 – do 10 – puta), uključujući M41L (0.3- do 4.3 puta) i D67N (1.6- do 7.8- puta) rezistentne mutacije, zajedno sa K103N sa ili bez M184V. Virusi koji nose Q151M mutaciju bili su blago hipersusceptibilni na BMS-986001 (0.1- do 0.2- puta), čak i u prisustvu K65R (0.3- do 1.3- puta).

Nova 48-sedmična faza II studije ispitivanja doze poredi jednodnevne doze od 100, 200 i 400 mg plus efavirenz i 3TC za kontrolu grupa efavirenza, tenofovia i 3TC-a.

BMS-663068 (Inhibitor vezivanja)

BMS-663038 je gp-120 inhibitor vezivanja razvijen od strane Bristol-Myers Squibb-a.

Iako nema novih predstavljenih studija od CROI-a 2011., nove studije su navedne kao tekuće. One uključuju 24-oro sedmičnu fazu II studije ispitivanja doze sa BMS-663038 doziranim u 400 mg ili 800 mg dva puta dnevno, ili 600 mg ili 120 mg jednom dnevno u kombinaciji sa raltegravinom i tenofovirom i vrše poređenje sa kombinacijom četiri lijeka pojačanog atazanavira plus raltegravir i tenofovir.

Početna studija ispitivanja doze koristila je primjenu doza jednom i dva puta dnevno sa ili bez ritonavira.

Cenicriviroc

Cenicriviroc (prethodno TBR-652) je oralni CCR5 inhibitor razvijen od strane Tobira koji ima PK profil koji omogućava doziranje jednom dnevno, ali zahtijeva ko-primjenu sa hranom. Cenicriviroc je također aktivni agens CCR2, koji igra ulogu u inflamatornim i metaboličkim kretanjima, kliničke implikacije su nejasne, ali mogu uključivati potencijalnu korist u budućim studijama.

Rezultati iz 2010. iz početne faze II studije ispitivanja doze pokazale su smanjenje viralnog sadržaja od 1.4 -1.8 log sa 50-150 mg.

Ove godine na CROI-u, interni PK podaci su prikazani za prvih 25 pacijenata (24 muškaraca, 1 žena) uključenih u noviju 48-o sedmičnu fazu II nasumične studije ispitivanja doze od 100mg i 200mg sa upotrebom nove formulacije od 50 mg, sa efavirenzom kao kontrolom i tenofovirom/FTC-oma kao osnovnim NRTIom za sve grupe. Preliminarni rezultati pokazali su farmakokinetiku proporcionalnu dozama sa prosječnim koncentracijama u plazmi između 55.6 ng/mL i 722 ng/mL (procijenjeno IC50 je 13.1 ng/mL) i prosječnim (CV%) C_{min} vrijednostima od 41.0 (64.8%) i 89.2 (59.3%) ng/mL za 100 mg i 200 mg doze, respektivno (bazirano na mjerenju tokom 28og dana za 18 pacijenata). Dva pacijenta su se povukla usljed neslaganja sa protokolom i dva zbog tolerancije, svi prije 14-og dana. Ova studija je još uvijek u toku, a podaci o virološkoj efikasnosti i sigurnosti će tek biti prijavljeni. Na osnovu ovih rezultata, studija će uključiti i preostalih 125 pacijenata.

Dugo-djelujuća (LA) formulacija rilpivirina

Razvoj nanosuspendivne formulacije NNRTI rilpivirina koji se može primjenjivati intramuskularnom injekcijom prijavljen je prije nekoliko godina. PK studija sa jednom dozom kod HIV negativnih osoba predstavljena na CROI-u ove godine pokazala je produženo izlaganje u plazmi, genitalnim i rektalnim dijelovima, nakon doza od 300, 600 ili 1,200 mg.

Iako je rilpivirin-LA istaknut zbog svog potencijala da smanji oslanjanje na dnevnu poslušnost u kontekstu PrEP-a, može predstavljati i važnu opciju za HIV tretman također; za to je potrebno kreiranje kombinacije sa drugim ARV-ima slične formulacije. Nedostatak negativnih interakcija lijeka između rilpivirina i raltegravira (također predstavljeno na CROI-u), i razvoj slične formulacije za S/GSK

1265744, jasno su od velikog značaja.

Sigurnosno pitanje za dugo-djelujuće formulacije, posebno u odsustvu protuotrova za brzo eliminiran-je aktivnog sastojka u slučaju ozbiljne neželjene reakcije, može se pokriti periodom oralnog doziranja da bi se utvrdila tolerancija pojedinca, posebno jer su i klase NNRTI-a i integraze vezane za hipersenzitivne reakcije.

Nedavno ispitivanje 400 HIV pozitivnih pacijenata na dvije SAD klinike dalo je interesovanje od 61%, 72% i 84% za ART injekcije na osnovu sedmičnih, dvosedmičnih i mjesečnih formulacija, sa većim interesovanjem ljudi koji imaju problem sa poštovanjem preporuka, iako je 35% također zabrinuto zbog upotrebe igle.

Apricitabin

Apricitabin je NRTI koji je uključen u prethodna dva izvještaja I-Base-a o tokovima istraživanja u velikoj mjeri na osnovu zanimljivih rezultata faze IIb iz 2008., i posvećenosti, male australijske kompanije za biotehnologiju Avexa, koja je prisvojila prava na razvoj od Shire-a, za proširenje mogućnosti liječenja ljudi sa rezistencijom na veći broj lijekova.

Sastojak je analogan citidinu, sličan 3TC-u, i dozira se dva puta dnevno, s tim da rezultati iz faze II pokazuju aktivnost proti M184V rezistencije, nezavisno od prisustva drugih analognih mutacija nukleusa (TAM putanje, L74V, itd), i također pokazuju smanjenje viralnog sadržaja od -0.7 log za ljude sa tri ili više mutacija analognih timidinu (TAM-ovi).

Teoretski, upotreba nekoliko sličnih sastojaka sa umjerenom viralnom aktivnošću koji mogu prevazići aspekte rezistencije na lijek može i dalje imati terapeutsku ulogu za ljude koji su izabrali druge opcije. Na nesreću, regulatorne komplikacije u razvoju višestrukih eksperimentalnih opcija nikada nisu riješene.

Planirane faze II/III studija stopirane su ili povučene, i Avexa i dalje traži finansijske partnere koji će nastaviti razvoj. Avexa također ima molekule integraze u prekliničkom razvoju.

Ibalizumab

Ibalizumab (prethodno TMB-355 i TNX-355) je monoklonsko antitijelo koje sada posjeduje TaiMed koje je navedeno kao faza I studije u prvom TAB izvještaju o tokovima istraživanja 2003. Iako je nova faza I studije navedena kao otvorena za uključivanje pacijenata sa iskustvom u liječenju (faza II je završena u međuvremenu), vjerovatno je razumno reći da su optimistička predviđanja za plasiranje u sljedećoj godini, skromno slaba.

CMX157 i CTP-518

Tokom prošle godine, nije bilo dopunskih podataka o CMX157, NRTI-u sličnom tenofovoru koji je dao zanimljive podatke o efikasnosti u fazi I prije dvije godine, ili o inhibitoru proteaze CTP-518 sličnom antazanaviru koji je GSK prisvojio za preklinički razvoj 2009.

Pregled kombinacija fiksnih doza

Optimistički pogled na kombinacije fiksnih doza sumiran je u tabeli 2.

Sa nekoliko kombinacija ili već odobrenih ili u fazi III razvoja, prednosti po njegu pacijenata kao posljedica saradnje između kompanija jasan su primjer da to može biti od koristi i na drugim medicinskim poljima. Tržište tjera zapadne kompanije da uče iz generika: kombinacije fiksnih doza pojednostavljuju liječenje za pacijente u zemljama u razvoju sa brojnim formulacijama koje nikada nisu bile dostupne kada je pacijentima bio ograničen pristup.

Uspjeh Atripla-e je dobro utvrđen, ali je također zasnovan na efikasnosti tri pojedinačna lijeka koje sadrži. Jasno, to će biti podjednako važno za buduće FDC-e.

Potencijal koformulacije inhibitora proteaze sa PK pojačivačima je važan, ali zahtijeva saradnju kompanija. Iako je ritonavir originalno odobren 1996., naknadno je koformuliran sa Abbott-ovim lopinavirom 2005., ali Abbott nije licencirao samostalnu verziju do 2010., i nije je koformulirao sa inhibitorima proteaze drugih proizvođača koji zavise od pojačavanja da bi dostigli terapeutske doze.

Zbog toga je važno da se sklope sporazumi za koformuliranje cobicistata sa atazanavirom i darunavirom.

Tabela 2. Odobreni i FDC-i u toku istraživanja i saradnja za zajedničke formulacije od strane originalnih proizvođača

Agensi	Sponzori	Status
Kombinacije fiksnih doza		
AZT/3TC/abacavir (Trizivir)	GSK	Trostruka-NRTI kombinacija. Odobrena 2000. Sada se rijetko koristi.
efavirenz/emtricitabin/tenofovir (Atripla)	Gilead/BMS	Odobren 2006. Široko preporučen i koristi se od tada.
rilpivirin/emtricitabin/tenofovir (Komplera/Eviplera)	Gilead/Janssen	Odobren 2011
elvitegravir/kobicistat/tenofovir/emtricitabin (Quad)	Gilead	Podnesen zahtjev za odobrenje; očekuje se 2012
elvitegravir/kobicistat/ emtricitabin/ GS-7340	Gilead	Faza II
darunavir/kobicistat/ GS-7340/emtricitabin (PI-bazirani FDC)	Gilead/Janssen	Faza II
dolutegravir/abacavir/3TC (572-Trii)	ViiV (GSK)	Faza III
PI + pojačivač formulacije		
darunavir + cobicistat	Tibotec (Janssen)/Gilead	Rezultati biodostupnosti slični onima za darunavir/ritonavir već su prijavljeni za dvije formulacije.
atazanavir + cobicistat	BMS/Gilead	Nema daljnjih informacija

Nove komponente od značaja

Iako je Gilead objavio svoju licencu nekatalitičke lokacione inhibitore integrze (NCINI-i) prošle godine od Boehringer-a Ingelheim-a, uključujući vodeću komponentu BI 224436, faza 1a studije eskalacije doze kod HIV negativnih volontera od tada je povučena.

Peptidi koji funkcioniraju slično kao sastojci slični integrazi (LEDGINi), iako intrigantni, i dalje su u predkliničkom razvoju.

Nanoformulacije postojećih ARV-a i dalje imaju ista očekivanja kao i u prethodnim godinama prema izvještajima - principijelno u postizanju većih ciljnih razina lijekova upotrebom komponenti koje zahtijevaju manje API-a. Većim dijelom, međutim, zanimljive komponente i dalje ostaju u predkliničkim fazama razvoja, iako se očekuju neke studije o dokažu koncepta kod ljudi.

Faktori ćelijske transkripcije

Potencijal za nove ciljeve i dalje je fokusiran ka ranim fazama razvoja lijekova, i prošlogodišnji Izvještaj o

tokovima istraživanja ukratko je spomenuo modifikaciju antivirusnih ljudskih proteina uključujući APOBEC3G, TRIM5-alfa, i teterin koji su aktivni protiv HIV-a, ali se neutraliziraju viškom HIV viralnih proteina.

Sastojci usmjereni ka HIV kapsidu uključuju Tat inhibitore, RNase H inhibitore, sastojke bazirane na zlatu, teterin (protein koji zadržava virus u ćeliji domaćinu), i RN-18 (sastojak koji inhibira Vif i povećava APOBEC3G), i još uvijek su dio predkliničkih ispitivanja.

Istraživanja ovih sastojaka blisko su povezana sa nekim strategijama za istraživanje lijeka koje je opisao Richard Jefferys u drugom poglavlju Izvještaja o tokovima istraživanja 2012., u ulozi koju novi lijekovi mogu igrati ako su namijenjeni za ciljne rezervoare koji trenutno nisu dostignuti postojećim ART-ovima. Postojanje takvih svetih mjesta, iako kontraverzno, jasno je poželjno, i podržano od strane nekih istraživačkih grupa (iako ne od strane svih).

Dodatno dizajniranju lijekova namijenjenih ciljnim

konkretnim rezervoarima, studija na CROI-u ove godine prijavila je potencijal APOBEC3G da pojača utjecaj raltegravir-a.

Zaključak

Iako je prošle godine odobrena samo jedna ARV komponenta, nekoliko novih komponenti i kombinacija fiksnih doza (FDC) došlo je do zakonske faze, i od njih se očekuje promjena mogućnosti liječenja, iako će to također zavisiti od načina određivanja cijena lijekova na različitim tržištima.

Također, ostaje da se vidi da li se obećavajući rezultati prijavljeni u kliničkim probama, od kojih neke uključuju pacijente sa manje uznapredovalim stanjem, mogu biti ostvareni u rutinskim ili realnim uslovima, gdje su karakteristike pacijenata često vrlo različite.

Ovi novi lijekovi, iako razvijeni za indikacije početnih tretmana, također imaju obećavajuću aktivnost za ljude rezistentne na lijek, iako neke potencijalno korisne komponente za rezistentne pacijente i dalje stoje čekajući partnerstvo sa većim kompani-

jama.

Potencijalni razvoj tretmana koji funkcioniraju sa faktorima ljudske transkripcije i drugim ćelijskim mehanizmima i dalje se čini obećavajućim.

Konačno, industrijski stav prema novim lijekovima, čak i po cijeni sličnoj ili većoj od cijene postojećih lijekova, dovoljno je snažan da osigura kontinuirano istraživanje u bliskoj budućnosti. To je važno. Trenutni lijekovi su daleko od savršenih, a lijek za HIV, čak iako je dostižan, optimistično se smatra dalekim 10 do 20 godina.

Pristup novim tretmanima u bilo kom stanju osim dobre finansijske situiranosti (uključujući evropske zemlje) manje je stabilan ili siguran, ipak, i to može biti rezultat daljnje podjele mogućnosti tretmana u zapadnim zemljama.

Ovo može dovesti do situacije gdje tekuće komponente sa vrlo malom dozom u miligramima imaju potencijal da postanu šire upotrebljavane u zemljama u razvoju umjesto u razvijenim zemljama (zavisno od politike cijena za sredine sa ograničenim resursima) ako isti proizvođači odlučuju u prodajnim cijenama za nove lijekove na zapadnom tržištu.

TB KOINFEKCIJA

Važni napredci u razvijanju leka za tuberkulozu

Nathan Geffen, CSSR

Tri nedavne studije su značajno unapredile razvoj leka za tuberkulozu (TB).

Delamanid za multi rezistentnu tuberkulozu (MDR TB)

Delamanid (ranije poznat kao OPC-67683) je nitromidazol i jedan je od dva nova leka u ovoj klasi korišćena za lečenje TB. Inhibira sintezu mikotične kiseline, komponentu ćelijskog zida bakterije TB. Razvila ga je Japanska farmaceutska kompanija, Otsuka.

Rezultate velike 2. faze ispitivanja ova kompanija je objavila u junu u Medicinskom Žurnalu Nove Engleske. Ispitivanje je izvršeno na Filipinima, u Peruu, Letoniji, Estoniji, Kini, Japanu, Egiptu i Sjedinjenim Državama. Pacijentima je nasumično prepisano da primaju standardni režim MDR leka za TB uz ili delamanid 100mg dva puta dnevno (n=161), ili delamanid 200mg dva puta dnevno (n=160) ili placebo dva puta dnevno (n=160) tokom osam nedelja u bolnici. Delamanid se uzimao sa hranom.

Svim učesnicima je dijagnostifikovana rezistentna TB na više lekova. Skoro svi su bili HIV negativni. Prosek godina je bio 35. Osnovni indeks telesne mase je bio 19,6. Skoro 70% pacijenata je imalo plućna oštećenja. Svi pacijenti su bili prethodno na terapiji za TB. Od 481 pacijenta, 402 je imalo ispljuvak pozitivan na upotrebu MGIT-a.

Jedan pacijent je preminuo od TB. Osamnaestoro ljudi se povuklo iz grupe koja je primala delamanid 100mg 14 iz grupe koja je primala delamanid 200mg i 15 ljudi se povuklo iz kontrolne grupe. 14 pacijenata, ravnomerno iz svih grupa, prekinulo je ispitivanje leka usled neželjenih efekata.

Osim intervala QT, nije bilo značajnih razlika u neželjnim efektima između grupa. Interval QT je bio veći u grupi koja je uzimala 200mg (13,1%) nego u grupi koja je uzimala 100mg (9,9%), koja je bila veća od grupe koja je uzimala placebo (3,8%). Nije

bilo kliničkih događaja vezanih za interval QT.

Izloženost delamanidu se povećala manje od proporcionalnog sa povećanjem doze. Vreme poluraspada koncentracije delamanida u plazmi bilo je 38 sati nakon što su pacijenti prestali da uzimaju lek.

Glavni zaključak studije je bio da su pacijenti koji su primili delamanid od 100mg i 200mg imali stopu konverzije u ispljuvku (sa upotrebom MGIT-a) od 45,4% odnosno 41,9% nakon dva meseca u poređenju sa 29,6% u grupi koja je uzimala placebo (p=0,008 za 100mg u poređenju sa p=0,04 za 200mg,).

Autori su objasnili da je započeto drugo, veće, randomizirano, kontrolisano ispitivanje za lečenja od 6 meseci u kojoj je delamanid deo potpunog osnovnog režima i koje uključuje pacijente sa HIV-om koji su na ARV-u. Planirano je tako da obezbedi podatke za 30 meseci praćenja pacijenata nakon tih 6 meseci.

Mogući kraći terapijski režim za TB upotrebom PA-824

Jedan od ciljeva Alijanse za borbu protiv TB-a je razvoj kraćeg, efektivnijeg i bezbednijeg režima za terapiju TB-a. Međutim postoje mnogi mogući režimi uzimanja lekova, posebno sa nekoliko novih agenasa u razvoju, i za svaki će biti potrebne godine za testiranje. Iterativno dodavanje jednog agensa standardnom režimu i testiranje istog u kliničkom ispitivanju bilo bi vrlo skup i vremenski zahtevan način za identifikovanje optimalnog novog režima. Pitanje je onda kako identifikovati režim koji najviše obećava za velika, duga, skupa ispitivanja.

Andreas Diacon sa Univerziteta u Stellenboschu je sa timom iz nekoliko istraživačkih institucija objavio članak u časopisu The Lancet opisujuću fazu 2a ovog ispitivanja. Članak je privukao veliki publicitet jer je dao jasan put za napredovanje u identifikovanju novih režima lekova za TB za velika ispitivanja. [2] TB pacijenti u bolnicama u Cape Townu nasumično su odabrani za nekoliko terapijskih režima. Efekat

režima je meren upotrebom rane bakterijske aktivnosti tokom 14 dana (EBA). Ovo je rađeno radi identifikovanja režima koji najviše obaćava (ili više režima) za dalje testiranje. Bakterijska aktivnost je merena upotrebom MGIT-a iz uzoraka ispljuvka svakodnevno prikupljanom od pacijenata.

Da bi bili uključeni u ispitivanje pacijenti su morali da imaju od 18 do 65 godina. Morali su da imaju telesnu težinu od 40 do 90kg, pozitivni na markere, da imaju radiograf pluća konzistentan sa TB i da imaju ispljuvak.

Testirani su sledeći terapijski režimi:

1. Bedaquiline 700mg prvog dana, 500mg drugog i 400mg svakodnevno nakon toga
2. Isto kao prethodno uz P-824 200mg svakodnevno
3. Isto kao samo režim bedaquiline uz pirazinamid 25mg/kg svakodnevno
4. PA-824 200mg dnevno uz pirazinamid 25mg/kg svakodnevno.
5. PA-824 200mg svakodnevno, pirazinamid 25mg/kg dnevno i moksifloksacin 400 mg svakodnevno
6. Standardni isoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol režim doziran prema telesnoj težini.

PA.824 je novi lek za TB koji je razvila Alijansa za borbu protiv TB-a. Kao i kod delanamida, u pitanju je nitroimidazol.

Od 173 pregledanih pacijenata, 85 je bilo uključeno u ispitivanje. Od njih je 15 nasumično dodeljeno svakoj grupi, osim grupi sa standardnim režimom gde je dodeljeno njih 10.

Polovina pacijenata je prijavilo neželjene efekte, iako su mnogi bili blagi i nevezani za lek. Četrnaestoro pacijenata je završilo svoje režime u grupama od 1 do 4, 12 je završilo režim 5 i svih 10 je završilo standardni režim. Pet od sedam povlačenja bilo je posledica povećanog ALT-a. Jedan pacijent na PA-824-moksifloksacin-pirazinamidu je imao interval QT koji je ispunjavao kriterijum povlačenja. Jedan je iskusio stanje promene svesti usled novodijagnostikovane neurocistične erkozije. Sva ova povlačenja (osim pacijenta sa neurocističnom erkozijom) bila su asimptomatična.

Svi pacijenti su imali TB osetljiv na režime lečenja kojima su bili podvrgnuti.

Ključni rezultat ispitivanja je bio da je prosečna četrnaestodnevna bakterijska aktivnost za režim PA-824-moksifloksacin-pirazinamida (0,233, stan-

dardna devijacija 0,128) bila značajno veća nego kod režima bedaquilinom (bedaquiline 0,061 (SD: 0,068), bdaquiline-pirazinamidom 0,131 (SD: 0,102), i bedaquiline-PA-824 0,114 (SD: 0,050)).

Bakterijska aktivnost za režim PA-824-moksifloksacin-pirazinamida se nije mnogo razlikovala od režima PA-824-pirazinamida (0,154 (SD:0,40)) i standardnog režima (0,14 (SD:0,094)).

Autori su zaključili da je režim PA-824-moksifloksacin-pirazinamida potencijalno pogodan za terapiju za TB osetljivu na lek i MDR. Predložili dalja klinička ispitivanja za ovaj terapijski režim. Ali takođe su naveli da su bedaquiline-PA-824 i PA-824-pirazinamid imali uporedive bakterijske aktivnosti sa standardnim režimom pa zato *“mogu postati važni elementi izgradnje budućih terapijskih režima”*. Istakli su važnu poruku da bi *“terapijski režim bez isoniazida i rifampicina predstavljao značajan korak ka novom režimu sa niskom interakcijom potencijalno pogodnom za potpuno tuberkulozu osetljivu na lek i MDR. Sa ovom studijom put za pravljenje novih terapijskih režima postaje jasniji.”*

PNU-100480

Sutezolid (PNU-100840) je novi oksazolidinon. Ovo je ista klasa lekova kao i linezolid. Ovi lekovi sprečavaju formiranje bakterijskih proteina usled mešanja sa enzimima koji vezuju ribosome bakterija. [3]

U izveštaj i-Basea i TAG-a iz 2012. objašnjeno je da se sutezolid čini potentnijim protiv TB od linezolida in vitro, kod ex vivo celokupne krvne kulture i kod miševa. U ovom izveštaju se takođe objašnjava da se na osnovu potpunog ispitivanja krvi može predvideti da će sutezolid, SQ109 i bedaquiline biti aditivi pa da ih treba testirati kao deo novih kombinacija terapijskih režima. [4]

Rezultati faze 2 studije sprovedene u Južnoj Africi opisani su u verbalnom apstraktu Roberta Wallis-a sa Pfizer-a i njegovih kolega na konferenciji IAS 2012.. Pacijentima sa pozitivnim ispljuvkom nasumično su prepisani, ili sutezolid od 600mg dva puta dnevno (n=25), ili 1200mg jednom dnevno (n=25), ili standardni Južnoafrički terapijski režim prve linije (isoniazid, rifampicin, etambutol i pirazinamid, n=9) tokom prvih 14 dana terapije. Samo 7% pacijenata je bilo HIV pozitivno (još uvek ne na ARV-u) i 20% su bile žene. [5]

Svi dobrovoljci su završili ispitivanje. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja vezanih za terapiju.

Takođe nije bilo uticaja na interval QT. Sedmero pacijenata u grupi koja je primala sutezolid je imalo prelazno asimptomatično povećanje ALT-a.

U osnovi, prosečna logaritamska kolonija formiranih jediica po mililitru (CFU/ml) bila je 6,95. Prosečno vreme detekcije upotrebe MGIT-a bilo je 116 sati. Upotrebom intervala poverenja od 90%, sve tri grupe tretmana smanjile su kolonije formiranih jedinica i značajno povećale vreme detekcije MGIT-a, ali standardna poboljšanja režima bila su mnogo

veća. Stvarna smanjenja su prikazana grafički u abstraktu pa zato nisu date tačne vrednosti. Vrednosti su odprilike ovakve:

- Vreme za detekciju MGIT-a: oko 75 sati duže za režim sutezolida naspram 160 sati za standardni režim.
 - Smanjenje CFI/ml: oko 1,2 log za sutezolid naspram 2,8 log za standardni.
- Autori su zaključili da su dalja ispitivanja leka za-garantovana.

Komentar

Ovo je jedan od najuzbudljivijih i najbržih perioda u razvoju leka za TB od 1960-ih. Delamanid je bez sumnje pretekao bedaquiline do prve linije razvoja novih lekova. Ali oba su važna. Oba leka se moraju brzo provesti kroz ostale studije potrebne za zakonsko odobrenje, što uključuje obezbeđnje planova za pedijatrijski razvoj, i oba leka se moraju učiniti dostupnim za pristup pred-odobrenje pacijentima sa TB-om rezistentnim na lek koji su bili na terapiji u dobro vođenim TB ustanovama. Takođe oba leka moraju biti testirani zajedno. Savetodavni odbor Svetske TB Zajednice je pisao Otsuki postavljajući ova pitanja i iz Otsuke su dali detaljne odgovore u vezi sa svojim planovima.

Osim delamanida, režimi i lekovi razmatrani ovde su nekoliko godina od izlaska na tržište. Korak od otkrivanja leka do tržišta za nove lekove za TB je previše spor. Bedaquiline je u razvoju barem od 2004. i još uvek nije nigde odobren. Prema Radnoj Grupi za nove lekove za TB trenutni budžet za sutezolid je mali, 250,000 USD do 1,000,000 USD. Godišnji budžet za PA-824 je značajno veći, 10 miliona USD, ali ni blizu onoga što će biti potrošeno na grandiozni lek.

Iako je proces razvoja leka za TB poboljšan, bolesti koje skoro isključivo utiču na siromašne nastavljaju da dobijaju sve manje investicije iz farmaceutske industrije i istraživačkih institucija u poređenju sa lekovima koji se mogu profitabilnije tržišno probiti u bogatijim zemljama.

Reference:

1. Gler MT et al. 2012. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2151-60. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112433>
2. Diacon A et al. 2012. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet.* 2012 Jul 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828481>
3. Shinabarger D. 1999. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999 Aug;8(8):1195-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992144>
4. Clayden et al. 2012 Pipeline Report. <http://www.pipelinerreport.org/browse/tb-treatments/sutezolid-pnu-100480>
5. Wallis RS et al. 2012. Safety, tolerability and early bactericidal activity in sputum of PNU-100480 (sutezolid) in patients with pulmonary tuberculosis. Oral abstract THLBB02. 19th International AIDS Conference July 22-27, Washington DC. <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=20755>
6. Clayden P et al. 2012. Letter by Global TB CAB to Otsuka. <http://www.tbonline.info/archive/document/94/>
7. Carlevaro P. 2012. Response to open letter by Global TB CAB. <http://www.tbonline.info/archive/document/103/>

ARV TERAPIJA

FDA odobrila Quad u SAD: cena može ograničiti dostupnost u Velikoj Britaniji

Simon Collins, HIV i-Base

Američka organizacija za hranu i lekove (FDA) i Gilead Sciences odvojeno su objavili sopštenje za javnost u kojima je potvrđeno da je odobrena pilula fiksne kombinacije pojačanog inhibitora integraze za terapiju HIV-a kod odraslih osoba.

Razvijena pod imenom Quad, a sada sa novim marketinškim imenom Stribild, kombinacija sadrži elvitegravir, novi farmakokinetički pojačivač nazvan cobicistat, FTC i tenofovir. Indikacija je za lečenje tkzv. naivnih pacijenata (onih koji nisu imali iskustva sa terapijom) – sa procenjenim klirensom kreatinina (crcl) od > 70 ml / min. [1, 2]

Dve velike studije faze 3 na kojima je zasnovano odobrenje porede Quad sa Atripla-om (efavirenz/FTC/tenofovir) i atazanavir/ritonavir plus zasebno FTC/tenofovir. Obe studije su zaključile da je Stribild neinferoran u odnosu na komparaciju, sa 88-90 % nedetektabilnog virusa u 48-oj nedelji, u poređenju sa stopama od 84 % kod Atripla-e i 87 % kod pojačanog atazanavira.

U saopštenju se navode mučnina i proliv kao najčešći neželjeni efekti, a stvaranje ili pogoršanje problema sa bubrezima, smanjenje gustine kostiju, redistribucija masti i promene u imunološkom sistemu (sindrom imunološke rekonstitucije) kao najozbiljniji neželjeni efekti. Etiketa Stribild-a daje savete zdravstvenim radnicima o tome kako da prate pratne efekte kod bubrega ili kostiju.

Stribild treba uzimati sa hranom. Ovo se zasnova na povećanoj izloženosti elvitegraviru i tenofovirusu od 34% odnosno 24%, sa laganim obrokom (373 kcal, 20 % masti), ili od 83% odnosno 23 %, sa više masnim obrokom (~ 800 kcal, 50 % masti). [3]

Treba napomenuti da su SAD DHHS smernice već ažurirane i preporučuju Stribild kao alternativu, pre nego u opciji prve linije terapije. Ovakva odluka je zasnovana na “značajanom potencijalu za interakcije sa drugim lekovima, dostupnosti podataka o bezbednosti od samo 48 nedelja, korišćenjem ograničenim na pojedince sa stanjem crcl > 70 ml/min pred terapiju, moguće povećanje rizika od hronične bubrežne isuficijencije, ograničenim podacima kod pacijenata sa razvijenim HIV-om i kod žena, kao i potrebom da se lek uzima sa hranom”. [4]

Ova odluka je bila očekivana nakon što je savetodavno telo FDA glasalo rezultatom 13:1, u petom mesecu 2012. godine [5] na osnovu 200 stranica rezimea pretkliničkih i kliničkih studija. [6]

Očekivana dobrodošlica za novu, važnu opciju u lečenju je ublažena saznanjem da je cena u SAD za trećinu veća nego cena Atripla-e (oko \$ 28.500 prema \$ 21.000 na godišnjem nivou, sa cenama na veliko u SAD) Iako se evropska odluka o davanju saglasnosti ne očekuje do kraja 2012. godine, a cene lekova se formiraju na složen način, slična razlika bi ozbiljno ograničila propisivanje u Velikoj Britaniji. [7]

Komentar:

Quad nudi potencijalne prednosti u odnosu na postojeće opcije, mada te prednosti nisu prikazane u kliničkim istraživanjima, koja se dovela do odobrenja, baziranim na nalazima tipa “nije verovatno da će biti gore” od trenutne terapije, a zasnova ih na neznačajnoj razlici od 4% pacijenta sa nedetekta-

bilnim virusom nakon 48 nedelja tretmana.

Sve dok Stribild odnosu na Atripla-u nije neutralana cenovna opcija, ovaj potencijalno važni novi lek neće puno biti korišćen u Velikoj Britaniji. Bez neutralne cene u poređenju sa pojačanim atazanavirom ili pojačanim darunavirom, verovatno da će se retko koristiti u drugoj liniji terapije ili kao opcija zamene usled boljeg profila sporednih efekata u odnosu na efavirenz. Ako cena ne bude cena neutralna u odnosu na raltegravir, malo je verovatno da će se široko koristiti kod pacijenata sa multiplom rezistencijom.

Razlike u ceni će se verovatno proširiti kada efavirenz istekne patent u 2013. godini, sa uštedom od generičkih formulacija očekuje da će se pacijenti rutinski prebacivati sa Atripla-e na efavirenz i tenofovir/FTC.

Iako je prebacivanje između originalnih i generičkih formulacija osnovni princip u zdravstvu u Velikoj Britaniji, prebacivanje između različitih klasa lekova nije.

Iz Gilead-a su izjavili da je ovo konkurentna cena za američko tržište, a da su oni organizovali program dostupnosti za pacijente. Gilead u Velikoj Britaniji ne želi da komentariše cene na evropskom tržištu pre EU licenciranja.

Reference:

1. Gilead press release: FDA Approves Gilead's Stribild, a Complete Once-Daily Single Tablet Regimen for Treatment-Naïve Adults with HIV-1 Infection. (27 August 2012).
http://www.gilead.com/pr_1728981
2. FDA press release: FDA approves new combination pill for HIV treatment for some patients. (27 August 2012).
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317004.htm>
3. Gilead. US Product information label for Stribild. Section 12.3 Pharmacokinetics, page 25. (August 2012).
http://www.gilead.com/pdf/stribild_pi.pdf
4. HHS Panel Statement. HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents recommends a fixed-dose combination product of elvitegravir/cobicistat/ tenofovir/emtricitabine as an alternative regimen in antiretroviral treatment-naïve Individuals with HIV-1 infection. (18 September, 2012).
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARVStatementOnEVG_COBI_TDF_FTC.pdf (PDF file)
5. FDA advisory panel vote 13:1 for approval of Quad. HTB, June 2012.
<http://i-base.info/htb/16640>
6. Elvitegravir/Cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumerate single-tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF, QUAD STR) for treatment of HIV-1 infection in adults. Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. (11 May 2012).
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM303397.pdf>
7. Quad approved in US: cost may limit use in Europe. Online comment.
<http://i-base.info/gilead-price-quad/>

Merck stiće CMX157 and EFdA i počinje fazu 2 studije za novi NNRTI

Simon Collins, HIV i-Base

Sredinom 2012, godine, Merck je saopštio da je kompanija potpisala ugovor o licenciranju za razvoj dva nova nukleozidna analoga i spremna je da pokrene fazu 2 studije za NNRTI. [1]

CMX157 je nukleozidni analog u razvoju na Chimerix-u kod koga su prijavljeni obećavajući rezultati faze 1 još pre četiri godine i da čeka finansijsku podršku od tada. [2] Jedinjenje je pro-lek tenofovir-a (tenofovir difosfat kao aktivni sastojak), sa poboljšanim farmakokinetičkim profilom na tenofo-

vir i početnim rezultatima koji sugerišu potencijal za jednodnevno doziranje. In vitro profil rezistencije uključuje osetljivost na K65R sa nekim, ali ne svim thymidine analognim mutacijama. To je jedinjenje čiji je razvoj očekivan još pre nekoliko godina.

EFdA (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine) je jedinjenje u razvoju u japanskom biotehnoškom odeljenju Yasama korporacije (koji ima istoriju proizvodnje soja sosa od vremena engleskog građanskog rata) i čiji je razvoj finasiran od strane amFAR-a i

američkog NIH. Poster je predstavljen na 19. AIDS konferenciji u Vašingtonu ovog leta i prijavio je znatno jači in vitro profil rezistencije u odnosu na tenofovir posle više provera sa mešavinom od 11 multinucleosidnih rezistentnih virusnih mutacija.

Merck je takođe iskoristio priliku da najavi svoje in-house NNRTI jedinjenje MK1439 koje će uskoro da primeni na terapijski naivnim pacijentima u fazi 2 studije za pronalaženje odgovarajuće doze (od 25 mg do 200 mg) koristeći efavirenz kao komparator i tenofovir/FTC kao pozadinski NRTI.

Komentar:

Ovo je obećavajuća vest, da Merck razvija aktivan program istraživanja za nove HIV lekove paralelno sa razvojem integraze inhibitora.

Iako sa manje publiciteta, Merck je takođe jedna od kompanija koje investiraju u istraživanje leka.

Reference:

1. Merck press release. Merck signs two deals for novel HIV drug candidates and initiates phase II clinical trial of MK-1439 for HIV. (24 July 2012).

http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/2012_0724.html

2. Lanier ER et al. Hexadecyloxypropyl tenofovir (CMX157) has enhanced potency in vitro against NRTI resistant HIV relative to tenofovir and a favorable preclinical profile. XVII IHDRW 2008, Sitges. Poster 4.

<http://i-base.info/htb/598>

3. Maeda K et al. Delayed emergence of HIV-1 variants resistant to 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA): comparative sequential passage study with tenofovir, emtricitabine and festinavir. 19th IAC, 22-25 July 2012, Washington. Poster abstract TUPE017.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=18620>

4. A dose-ranging study to compare MK-1439 plus Truvada versus efavirenz plus Truvada in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected participants (MK-1439-007 AM5).

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01632345>

Darunavir tablete od 800 mg odobrene u SAD-u

Dana 9. 11. 2012. godine, FDA je odobrila tabletu od 800 mg darunavira (Prezista). Doziranje i administrativni dio na etiketi proizvoda je promijenjen u: liječenje terapijski naivnih odraslih pacijenata i liječenje terapijski iskusnih odraslih pacijenata bez povezane rezistencije sa darunavirom ili zamjenama: 800 mg (jedna 800 mg tableta ili dve 400 mg

tablete) uzeti s ritonavirom 100 mg jednom dnevno i sa hranom.

Izvor: FDA najava (9. 11. 2012.)

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm328097.htm>

LOKALNE STRANE

Žene u Srbiji kao kasni prezenter i – razlog za brigu

Dragović Gordana¹, Ranin Jovan², Salemović Dubravka²,
Kušić Jovana², Jevtović Đorđe²

Poster prezentacija autora iz Beograda predstavljena na 11. Međunarodnom kongresu o HIV terapiji u Glazgovu, 2012.

Uvod

Najveći broj kliničkih istraživanja na temu efikasnosti i propratnih efekata HAART-a bio je obavljen uglavnom na muškoj populaciji inficiranoj HIV-om; tek je nedavno povećano učešće žena u ovim istraživanjima, gde sve ovo za posledicu ima konstantan nedostatak definitivnih podataka vezanih za efikasnost i toksičnosti antiretrovirusnih lekova kod žena.

Ciljevi

Obavili smo studiju poprečnog preseka da utvrdimo faktore koji utiču na preživljavanje kod ženapacijenata koje žive sa HIV/AIDS-om, a koje su na HAART terapiji, u okruženju sa ograničenim resursima.

PACIJENTI I METODE

Pacijenti

U ovu studiju su bile uključene žene, koje su počele sa uzimanjem HAART terapije između 1. januara 1998. i 31. decembra 2010. godine, na odeljenju za HIV/AIDS, univerzitetske Klinike za infektivne i tropske bolesti u Beogradu.

Kriterijumi za učestvovanje u studiji bili su pozitivan HIV status, korišćenje HAART-a, redovni klinički i laboratorijski pregledi. Kontrola je trajala do poslednjeg pregleda, smrti, ili 31. decembra 2010. godine. Rezultati terapije su analizirani na kraju kontrole.

Antiretrovirusni lekovi u Srbiji

U Srbiji se trenutno koriste sledeći antiretrovirusni lekovi:

- a) NRTI: zidovudine i lamivudine, samostalno ili u fiksnoj kombinaciji, didanosine, stavudine, abacavir kao i fiksna kombinacija abakavira i lamivudina,
- b) NNRTI: nevirapine i efavirenz,
- c) PI: saquinavir, nelfinavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir i ritonavir kao buster za ostale PI lekove.

Nelfinavir i indinavir su bili povučeni 2008. godine. Nove lekove kao što su tipranavir, tenofovir/emtricitabine, atazanavir, etravirine, raltegravir, maraviroc, Fond za zdravstveno osiguranje nije refundirao tokom trajanja ove studije.

Terapija i rezultati

Odgovor na terapiju je smatran povoljnim u slučaju postizanja nedetektabilnog broja virusnih kopija pVL (<50cop/μL), i povećanja broja CD4+ T ćelija preko 350 ćelija/μL. Neuspešna terapija je definisana kao slučaj gde je broj virusnih kopija pVL > 1.7log10 kopija RNK HIV-a po mL, bez obzira na imunološko poboljšanje. Odvajanje imunološkog i virusološkog odgovora na HAART je definisano kao postizanje nedetektabilnog broja virusnih kopija, ali bez povećanja broja CD4+ T ćelija iznad 350 ćelija/μL.

Statistika

Veza između uspešnog HAART-a, odnosno preživljavanja i varijabli kao što su početni nivoi CD4+ T ćelija i broja virusnih kopija i isti ti brojevi nakon terapije, kao i ostalih potencijalno povezanih

¹ Katedra za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Odeljenje za HIV/AIDS, Institut za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

varijabli, bili su analizirani korišćenjem univarijantnih i multivarijantnih modela logističke regresije i Kaplan-Meier procene preživljavanja. Rezultati su

predstavljeni u vidu odnosa izgleda (OR) sa intervalima poverenja (95% CI). Nivo značajnosti je bio 0,05.

Rezultati

Tabela 1. Karakteristike pacijenata

Varijabla		Broj, %
Pol	Ženski	230 (100%)
Način prenosa HIV-a	Heteroseksualnim putem	140 (60,9%)
	Intravensko korišćenje droga	76 (30,0%)
	Nepoznato	2 (0,9%)
	Transfuzijom	12 (5,2%)
Godine	Srednje (opseg)	37 (25,48)
AIDS	DA	101 (43,9%)
HCV pozitivne	DA	92 (40,0%)
HBV pozitivne	DA	5 (2,2%)

Srednja vrednost trajanja kontrole je bila $8,2 \pm 3,4$ (u opsegu od 1-12) godina. Vrednosti broja CD4+ T ćelija su na početku terapije klasifikovana u četiri nivoa na sledeći način:

1. ispod 100 ćelija/ μ L
2. 100-200 ćelija/ μ L

3. 200-350 ćelija/ μ L i

4. više od 350 ćelija/ μ L

Prema ovoj podeli, 86 (39,8%) pacijenata je pripadalo grupi 1, njih 54 (25%) grupi 2, njih 41 (18,9%) grupi 3, a njih 35 (16,3%) grupi 4.

Tabela 2. Multivarijantna logistička regresivna analiza: faktori koji utiču na odgovor na terapiju nakon $8,2 \pm 3,4$ godina na HAART-u

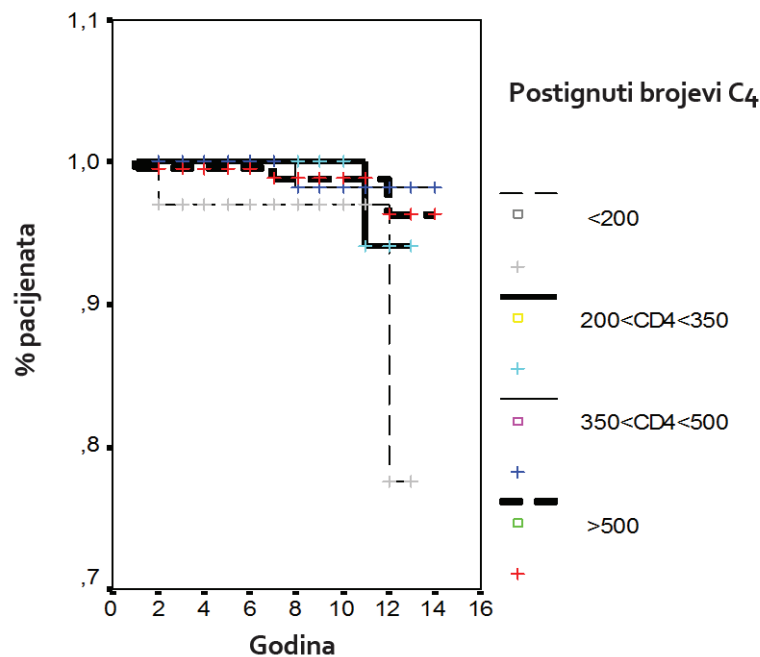
Varijabla	Odnos izgleda	95% interval poverenja	P
40 godina i iznad	0,41	0,21 – 0,79	0,008
Početni broj CD4+ T ćelija < 100 ćelija/ μ L	3,0	1,7 – 8,4	0,02
Koinfekcija sa HCV-om	2,6	1,0 – 6,6	0,03
Režimi bazirani na NNRTI	0,2	0,09 – 0,6	0,005
Dobra reakcija na HAART	0,3	0,1 – 0,66	0,03

26 pacijenata je preminulo dok su bile na terapiji, od kojih je 11 (42,3%) bilo među pacijentima sa povoljnim odgovorom na terapiju.

Opšta procena verovatnoće preživljavanja od 10 godina je bio blizu 100%, dok je u pacijenata koje su postigle nedetektabilni broj virusnih kopija, za-

jedno sa povoljnom rekonstitucijom CD4+ T ćelija, procenjena verovatnoća preživljavanja ostala 95%, nakon 12 godina na terapiji. Iako su brojevi CD4+ T ćelija značajno varirali među podgrupama u pacijenata sa održanim suzbijanjem virusa, oni nisu uticali na opšte preživljavanje ($P = 0,6$, log-rank) (Slika 1).

Slika 1. Procenjena verovatnoća preživljavanja (Kaplan-Meier metodom) u pacijenata sa održanim suzbijanjem virusa prema nivou postignutog opravka imuniteta (P=0,21, log-rank) na kraju kontrole



Zaključak

Iako su početni brojevi CD4+ T ćelija značajno uticali na nivo opravka imuniteta na kraju kontrole, ove

razlike nisu uticale na preživljavanje među pacijentima sa održanim suzbijanjem virusa.

Reference:

1. May M, Sterne JA, Sabin C, et al. AIDS 2007;21:1185-1197.
2. Hogg R, Lima V, Sterne JA, et al. Lancet 2008;372:293-299.
3. Egger M, May M, et al. Lancet 2002;360(9340):1178.
4. May MT, Sterne JA, et al. Lancet 2006;368(9534):427-428.
5. Sayles JN, et al. J Women's Health 2006;15:173-181.
6. Furler MD, et al. AIDS Pat. Care STDS 2006;20(4):245-257.
7. Collazos J, et al. AIDS 2007;21(7):835-843.
8. Florence E, et al. HIV Med 2003;4:255-262.
9. Jevtovic Dj, J Clin Virol 2010;47:131-135.
10. Taiwo B, et al. HIV Medicine 2009;10:657-660.

OSTALE VESTI

Strateški sastanak NeLP III

Treći strateški sastanak NeLP Mreže zemalja sa niskom prevalencijom HIV-a Centralne i Jugoistočne Evrope održan je u Beogradu od 11. do 14. 10. meseca 2012. godine, sa ciljem razvoja strateškog i akcionog plana za obezbeđivanje efektivnog i trajnog zagovaranja na temu HIV-a u regionu.

Na svečanom otvaranju ovog radnog sastanka učesnike su pozdravili i poželeli uspešan rad gospodin Darko Runić, direktor Agencije za Evropske integracije i saradnju sa civilnim sektorom, g-din Nenad Petković, ispred Q-kluba, g-din Ninoslav Mladenović, ispred organizacije HERA, g-din Sergej Vujačić, ispred organizacije TACSO (Tehnička podrška organizacijama civilnog društva), g-din Ferenc Bagynszki ispred EATG-a (Evropske grupe za lečenje AIDS-a) i g-din Andrej Senih, ispred upravnog odbora NeLP-a.

Ovo je treći po redu sastanak NeLP-a, i okupio je dvadeset troje aktivista civilnog sektora i stručnjaka iz šesnaest zemalja članica mreže: Albanije, Austrije, Bosne i Hercegovine, Bugarske, Kipra, Češke, Grčke, Hrvatske, Kosova, Makedonije, Mađarske, Crne Gore, Slovačke, Slovenije, Srbije i Turske.

Tokom ova tri dana učesnici sastanka su kroz niz ciljanih i moderiranih radionica oformili nacrt strateškog plana i plana aktivnosti koje bi NeLP kao regionalna mreža mogao da sprovede kako bi se poboljšao odgovor na HIV i podržale aktivnosti u zemljama članicama mreže.

Aktivnosti koje su uključene u ovaj plan su definisane sa naročitim osvrtom na specifičnosti situacije vezane za HIV u zemljama sa niskom prevalencijom, gde je

kao jedna od ključnih segmenata uspešnog i efektivnog zagovaranja prepoznat uticaj međunarodnih organizacija i mreža, u čemu NeLP igra značajnu ulogu.

Planirane aktivnosti u strateškom planu Mreže zemalja sa niskom prevalencijom HIV-a Centralne i Jugoistočne Evrope se odnose na tri oblasti: prevencija i testiranje na HIV; pristup terapiji, zakonski i regulativni okvir i zagovaranje. Značajne teme koje su u radu prepoznate kao ključne u sve tri pomenute oblasti su regionalna borba protiv stigme vezane za HIV, sveobuhvatna podrška za obezbeđivanje sredstava (fundraising) i podizanje kapaciteta organizacija članica – gde je prepoznata ključna uloga NeLP-a u razmeni znanja između organizacija i informacija vezanih za HIV.

Napravljeni nacrt strategije odnosi se na period od narednih pet godina rada mreže. U stvaranju nacrta strategije pomogli su iskusni treneri i moderatori iz regiona i Evrope, kao što su bili prisutni članovi EATG-a.

Tokom sastanka aktivisti mađarske organizacije HCLU su napravili kratak film „Keep it low“ (Održimo je [prevalenciju] niskom) koji predstavlja rad mreže tokom prethodnih godina, ali i neke od aspekata rada na ovom sastanku. Ovaj film se može pogledati na YouTube-u prateći link <http://www.youtube.com/watch?v=ZfuTeGD24SY>.

Sastanak NeLP III organizovali su Q-klub – Centar za afirmaciju pozitivnog života iz Beograda, i HERA – Udruženja za zdravstvenu edukaciju i istraživanja iz Skoplja, a uz podršku TASCOS-a i EATG-a.

Mark Dybul će biti naredni izvršni direktor Globalnog fonda

Bernard Rivers, Nadzor Globalnog fonda

Globalni fond je izabrao dr Marka Dybula za poziciju narednog izvršnog direktora Globalnog fonda. Njegova prethodna pozicija bila je na čelu Programa Predsednika SAD-a za borbu protiv AIDS-a (PEPFAR-a).

Odluku je doneo Upravni odbor Globalnog fonda 14. novembra na 28. sastanku u Ženevi, a imenovanje će se odigrati početkom februara. Gabriel Jaramillo će, kako je bilo očekivano, 31. 1. 2013. godine predati funkciju generalnog menadžera kada će dr Dybul preuzeti funkciju.

Izbor dr Dybula je bio poslednji korak dugog i pažljivo planiranog procesa kadrovske odabira. Ad-hoc komitet za nominacije Upravnog odbora Globalnog fonda – čiji rad su mnogi članovi odbora pohvalili – je obavio izbor i proces formiranja užeg kruga kandidata, pa njihova imena predao odboru. Na toj listi su bili Minique Barbut, čelnik u odlasku Globalne organizacije za očuvanje životne sredine UN-a; Mark Dybul; Robert Greenhill, Kanadanin i Direktor Svetskog ekonomskog foruma i bivši predsednik Kanadske agencije za međunarodni razvoj (CIDA) i Barbara Stocking, Britanka koja je čelnik u odlasku Oxfarma.

Dr Dybul je pomogao u osnivanju PEPFAR-a, a kasnije vodio ovaj bilateralni AIDS program SAD-a, koji se po veličini može porediti sa Globalnim fondom, i predstavlja najveću zdravstvenu inicijativu koja bi se bavila jednom bolešću na globalnom nivou ikada oformljenu. Školovao se kao lekar i specijalizovao imunologiju, postao je stručnjak za AIDS kao kliničar, naučnik i čelnik organizacija i projekata. Dr Dybul je rođen 1963. godine i otvoreno je gej.

Dr Dybul jako dobro razume programe vezane za terapiju i prevenciju AIDS-a, tuberkuloze i malarije u zemljama u razvoju, a ima iskustva u radu sa administrativnim zdravstvenim službama na mnogim nivoima, naročito u Africi. Tokom godina rada sa PEPFAR-om, blisko je saradivao sa Globalnim fondom, a u periodu 2007. - 2008. godine bio je predsedavajući Komiteta za finansije i reviziju.

Ova vest je preuzeta i izmenjena iz članka GFO-a, broj 202 (izdatog 16. novembra 2012.)

<http://www.aidspace.org>

Izjava za štampu Globalnog fonda: Globalni fond izabrao Marka Dybula kao narednog izvršnog direktora (objavljena 15. novembra 2012.)

<http://www.theglobalfund.org/en/mediacenter/newsreleases>

FILM

Kako preživeti pošast – prve godine rada ACT-UP-a u Njujorku

Simon Collins, HIV i-base

U ponedjeljak uveče, par ulica istočno od konferencijskog centra, održalo se premijerno prikazivanje filma koji prati rad organizacije ACT-UP [1] još od njihovog prvog sastanka kada su počeli rad na praćenju razvoja prvih efektivnih terapija. Film pri-poveda o tome kako su se ljudi okupili i organizovali da promene funkcionisanje istraživanja u SAD-u, regulative lekova, medicine i nauke, i da se bore protiv neznanja, ravnodušnosti i predrasuda. Film je ujedno lak i dramatičan. No, mnogi koji su se kasnije uključili u HIV aktivizam, iz ovog filma mogu uvideti da bez tadašnjih dostignuća ACT-UP-a mi danas ne bismo mogli da radimo većinu stvari koje radimo.

Film je režirao David France, koji je pronašao više od 700 sati arhivskih snimaka iz 30 različitih kolekcija, i ukomponovao ih sa skorašnjim intervjuima sa aktivistima koji su se bili uključili još na početku, među kojima su Peter Staley, Mark Harrington, David Barr, Garance Franke-Ruta, Spencer Cox, Larry Kramer, Gregg Bordowitz i Gregg Gonsalves. Mnogi drugi, koji su bili jednako važni u ovoj borbi, nisu preživeli. Kako priča uvlači gledaoce, upoznaje ih sa ljudima, koji ih tokom filma napuštaju, i ostavlja ih da putovanje završe bez tih ljudi.

Organizacija ACT-UP nastala je usled krize kakvu će teško zamisliti svako ko je nije preživeo – ali nije nastala sa prvim registrovanim slučajevima, čak ni tokom prvih godina. Međutim, do osnivanja grupe u Njujorku 1987. godine, šest godina nakon prvih preminulih od AIDS-a, u SAD-u je umrlo njih 40 000 ljudi, a u svetu 500 000.

Međutim, istog meseca kada je oformljena ova grupa, odobren je lek AZT, kombinacija koja je ranije razvijena uz korišćenje značajnog javnog finansiranja. Proizvođači su za lek tražili veću cenu od bilo kog drugog postojećeg leka – 10 000 dolara godišnje. Kada su zbog toga demonstracije ACT-UP-a zatvorile trgovanje na njujorškoj berzi, Boroughs-Well-

come su bili prisiljeni da smanje cenu za 20%.

Druge akcije koje su koristile medijsku pažnju da izdejstvuju političke promene bile su navlačenje džinovske replike kondoma na kuću homofobičnog republikanskog senatora Jesse Helms-a, zatim blokiranje FDA [2] hiljadama demonstranata kako bi se promenili mehanizmi regulative odobravanja lekova za stanja koja ugrožavaju živote, zatim održavanje simulacije umiranja u katedrali Sv. Patrika kao odgovor na direktivu katoličke crkve protiv korišćenja kondoma, i tokom 1996. godine, rasipanje pepela preminulih prijatelja i ljubavnika po travnjaku Bele Kuće u znak protesta.

Međutim, promene nisu nastale samo kao posledica vikanja i protestovanja – iako je taj potencijal dao težinu zahtevima grupe. Iza kulisa članovi ACT-UP-a su postali dovoljno stručni istražitelji i naučnici da su mogli da naprave nacrt prvog strateškog plana za istraživanja na temu HIV-a i za neke od prvih industrijskih ispitivanja, sa kojim su mogli da izađu na scene međunarodnih konferencija i plasiraju ovu strategiju. Mogli su da nateraju FDA da promeni odluku o odbijanju leka zvanog DHPG (koji dokazano očuvava vid ljudi koji imaju citomegalovirus retinitis, koji je kasnije nazvan ganciclovir). Takođe su primorali otvaranje tajnovitog sveta komiteta FDA pod parolom „*zašto bi nauka trebalo da bude okružena velom tajni?*“, kako bi javnost mogla da se uključi u postavljanje novih standarda. Čak i kad su naučnici bili vrlo nesigurni u radu, interakcije sa aktivistima su pomogle da razviju ličnu odgovornost i motivaciju tipa „*nemamo prava da kažemo kako ne možemo*“.

Ovi primeri pokazuju kako je kombinacija javnog protesta ACT-UP-a i prisiljavanje zvaničnika u zdravstvu na dijalog, kao i motivisanje naučnika i farmaceutskih kompanija da rade brže dovelo do efektivnijih i pristupačnih terapija. Ljudi su se organizovali kako bi skrenuli pažnju da situacija u vezi

HIV-a nije dovoljno dobra.

U panel diskusiji nakon prikazivanja, režiser David France je govorio kako se reakcije na film razlikuju: „*Za mlađe od 40 godina sve ovo je bilo novo, a za starije je bilo kao da gledaju svoje snimke*“. Snimio je film „*da ispravi pogrešno shvatanje da je sve bilo u gubicima. Bio je to period ogromne kreativnosti, aktivizma i promena*“. Uprkos svoj galami i medijskoj pažnji, ovi aktivisti su bili i tihi, promišljeni, taktični i radili strateški.

Jedan aktivista je naglasio da je, iako se priča filma završava 1996. godine, ono što se desilo nakon toga još značajnije, a odnosi se na aktiviste koji su se borili za pristup terapiji i koji su promenili svet pod mnogo težim uslovima. David Barr je bio jedan od šačice članova ACT-UP-a koji su radili sa ACT-UP grupom za terapiju, i koji je kasnije osnovao Grupu za Terapiju i Akciju (Treatment Action Group) – grupu koja je do danas jedna od vodećih organizacija koje se bave politikom vezanom za HIV u SAD.

Nakon višegodišnjeg razvijanja podrške za međunarodne projekte vezane za HIV, a opet vidljivo dirnut nakon gledanja filma u kome se i sam pojavljuje, David Barr smatra ovogodišnju IAS-ovu konferenciju teškom: „*Na sastanku je puno do-*

brih ljudi koji govore prave stvari, ali nema strasti. Naučna otkrića tokom prethodne dve godine su veoma dramatična.“ Terapija kao prevencija zatvara pun krug, ali retorika o „*Svetu bez AIDS-a*“ neće postići ništa. „*Sve se naprosto raspada, a ako se raspadne sad, nikad ga više nećemo sastaviti. Aktivistima treba podrška i novac. Ukoliko hoćemo da terapija kao prevencija uspe, treba nam društveni aktivizam, ali ipak, imamo malo ili nimalo novaca. Samo pustite ruske aktiviste da govore o tome sa čime se suočavaju svakog dana – ono što oni rade sada je jednako brilijantno koliko i bilo šta što smo mi postigli.*“

Na to se opet vraća: „*Treba nam aktivizam koji nije samo posledica revolta, već koji je strateški utoliko da uspemo u našim nastojanjima. Za mnoge ljude sada HIV predstavlja karijeru. Mi smo tada sve ovo radili iz ličnih razloga – ne da pomognemo drugima. Imali smo lične ciljeve. Lična motivacija je pokretala sve.*“

Gledanje ovog filma pomaže u razumevanju sopstvene istorije. Pogledajte ga da naučite nešto, da budete inspirisani i vidite kako se promene dešavaju, i na kraju da iz njega možete da razvijate sopstvenu istoriju.

Kako preživeti pošast - *How to Survive a Plague*, od režisera Davida Francea.

<http://www.howtosurviveaplague.com/>

Drugi film koji prikazuje istoriju ACT-UP-a, pod nazivom „*Ujedinjeni u besu: Istorija organizacije ACT-UP*“ su proizveli Jim Hubbard i Sarah Schulman prema istoriji ACT-UP-a i na osnovu mnogih opsežnih intervju sa više od 140 aktivista. Tran-

skripti ovih intervju se mogu naći na Internetu, a među njima su intervjui aktivista intervjuisanih u oba filma.

<http://www.actuporalhistory.org/interviews/index.html>

<http://www.unitedinanger.com/>

Reference:

1. ACT UP – AIDS Coalition to Unleash Power (AIDS koalicija za oslobađanje snage) je međunarodna grupa za zagovaranje putem direktne akcije, koja želi da utiče na živote osoba koje žive sa AIDS-om, i na pandemiju AIDS-a, tako što bi unapredili zakone, medicinska istraživanja i terapiju da bi se stalo na kraj ovoj bolesti koja je prouzrokovala gubitke zdravlja i života mnogih. ACT UP je formalno oformljena u Martu 1987. godine u Njujorku, a aktivna je i danas. (prim. prev.)
2. FDA – Food and Drug Administration (Uprava za hranu i lekove) je federalna agencija Direkcije za zdravlje SAD zadužena za zaštitu i promovisanje javnog zdravlja kroz regulisanje i nadzor bezbednosti hrane, proizvoda od duvana, dodataka ishrani, lekova sa pozitivnih listi, vakcina, biofarmaceutike, transfuzija krvi, medicinskih uređaja, elektromagnetnih uređaja i veterinarskih proizvoda. (prim. prev.)

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

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

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.

Donacije iz Srbije	Donacije iz ostalih zemalja:
Primalac: Q-klub Šafarikova 6, Beograd	Correspondent is: A GRIFRPP- Credit Agricole Paris
Svrha: Donacija za HTB časopis	MEBARS22 CREDIT AGRICOLE SRBIJA AD, Novi Sad IBAN: RS35330047390603323897
Račun: 330-4004827-28	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

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>